



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

DIABETES MELLITUS EM CÃES E GATOS: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 35 CASOS
CLÍNICOS

FILIPA ALVES SANTOS

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes
Vítor Villa de Brito

Mestre Luís Miguel Fonte Montenegro

ORIENTADOR

Mestre Luís Miguel Fonte
Montenegro

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito

2012

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

DIABETES MELLITUS EM CÃES E GATOS: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 35 CASOS
CLÍNICOS

FILIPA ALVES SANTOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes
Vitor Villa de Brito

Mestre Luís Miguel Fonte Montenegro

ORIENTADOR

Mestre Luís Miguel Fonte
Montenegro

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vitor Villa de Brito

2012

LISBOA

Agradecimentos

Ao Dr. Luís Montenegro por ter aceite ser o meu Orientador e por todo o seu apoio, disponibilidade, incentivo, transmissão de conhecimentos e experiência profissional, durante o período de estágio curricular e durante a realização desta dissertação.

À minha Co-Orientadora Professora Doutora Teresa Villa de Brito, pela transmissão de conhecimentos ao longo da minha formação na Faculdade de Medicina Veterinária, pela simpatia, disponibilidade e por toda a ajuda na revisão desta dissertação.

A toda a equipa de Médicos, Enfermeiros e Auxiliares do Hospital Veterinário Montenegro, pela excelente recepção, disponibilidade, conhecimentos transmitidos, apoio e boa disposição constantes.

Aos meus colegas de estágio, em especial à Inês, à Paula e ao Tiago, por toda a ajuda e companheirismo dentro e fora do Hospital.

Aos meus amigos e colegas de faculdade, em especial à Inês, à Maria Inês e à Ritinha, por todos os bons momentos e por terem tornado mais fácil todo este percurso.

Ao meu irmão, pelo seu apoio, amizade e paciência.

Aos meus queridos avós, por todo o seu amor, dedicação e preocupação constantes.

Aos meus adorados pais, Aida e Vitor, por estarem sempre ao meu lado, nos bons e maus momentos, por acreditarem sempre em mim, quando nem eu mesma acreditava, e pelo seu amor incondicional.

À Twiggy, simplesmente por ser o mais extraordinário e fiel ser vivo, por ser sempre uma fonte de inspiração e por desde cedo ter-me mostrado a minha verdadeira vocação.

A todos o meu MUITO OBRIGADA.

Diabetes Mellitus em cães e gatos: estudo retrospectivo de 35 casos clínicos

Resumo

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença endócrina complexa, de elevada prevalência na clínica de pequenos animais, que se caracteriza por uma hiperglicémia crónica, devido a uma incapacidade absoluta ou relativa das células β do pâncreas produzirem e secretarem insulina e/ou de uma acção insuficiente de insulina nos tecidos, e que vai resultar em importantes alterações no metabolismo dos hidratos de carbono, dos lípidos e das proteínas, que podem ser fatais se não devidamente tratadas.

O objectivo deste estudo foi avaliar os aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos presentes numa amostra populacional de 23 canídeos e 12 felídeos diabéticos, a fim de identificar eventuais factores predisponentes e as alterações clínicas e laboratoriais mais frequentes. Foi ainda avaliada a evolução da doença e o aparecimento de complicações associadas, desde o momento do diagnóstico.

O presente estudo demonstrou que a DM é uma doença que ocorre tipicamente em canídeos e felídeos adultos, de meia-idade a geriátricos, afectando sobretudo os canídeos fêmeas inteiras e os felídeos machos inteiros. As principais alterações clínico-laboratoriais observadas foram hiperglicémia (100% em ambas as espécies), glicosúria (100% em ambas as espécies), cetonúria (56% nos cães e 42% nos gatos), aumento da actividade das enzimas FAS (70,5% nos cães e 37,5% nos gatos), ALT (43% nos cães e 75% nos gatos) e AST (44% nos cães e 33% nos gatos); hipertrigliceridémia (100%) e hipercolesterolémia (43%), na espécie canídea; e hiperbilirrubinémia (60%), na espécie felídea. O conhecimento dos factores de risco e doenças associadas à DM, é de extrema importância, para se poder aplicar um protocolo terapêutico atempado e adequado, de forma a garantir um correcto manejo desta endocrinopatia, bem como prevenir a ocorrência de complicações clínicas. As principais complicações clínicas associadas à DM foram: a cetoacidose diabética (39% nos cães e 50% nos gatos); a catarata diabetogénica (17%) e a ITU (17%), na espécie canídea; e a lipidose hepática (42%), na espécie felídea.

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus, cão, gato, factores de risco, complicações clínicas

Diabetes Mellitus in dogs and cats: retrospective study of 35 clinical cases

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is a complex endocrine disease, with high prevalence in clinic of small animals, which is characterized by chronic hyperglycaemia due to absolute or relative inability of pancreatic β cells to produce and secrete insulin and/or an impaired insulin action in tissues, and that will result in important changes in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, which can be fatal if not treated properly.

The aim of this study was to evaluate the epidemiological and clinicopathological aspects present in a total of 23 canines and 12 felines diabetics, in order to identify possible predisposing factors and clinical and laboratory changes. It was also assessed the disease progression and the onset of associated complications, from the time of diagnosis.

The present study demonstrated that DM is a disease that typically occurs in adult canines and felines, middle-aged to geriatric, mainly affecting the intact female canines and intact male felines. The main clinical and laboratory changes observed were hyperglycemia (100% in both species), glycosuria (100% in both species), ketonuria (56% in dogs and cats 42%), increased activity of enzymes FAS (70, 5% in dogs and 37.5% in cats), ALT (43% in dogs and 75% in cats) and AST (44% in dogs and 33% in cats); hypertriglyceridemia (100%) and hypercholesterolemia (43%) in canine species; and hyperbilirubinemia (60%) in the feline species. Knowledge of risk factors and diseases associated with DM, it is extremely important, in order to implement a timely and appropriate treatment protocol, to ensure the proper management of endocrine disease, as well as prevent the occurrence of clinical complications. The main complications associated with DM were: diabetic ketoacidosis (39% in dogs and 50% in cats), diabetic cataracts (17%) and UTI (17%) in canine species, and hepatic lipidosis (42%) in feline species.

Keywords: Diabetes Mellitus, dog, cat, risk factors, clinical complications

Índice Geral

Capítulo I - Diabetes Mellitus	1
1 - Introdução	1
2 - Pâncreas exócrino e endócrino	1
3 - Fisiologia da Insulina.....	3
3.1 - Estrutura e composição da insulina	3
3.2 - Biossíntese de insulina	4
3.3 - Distribuição e excreção de insulina.....	5
4 - Regulação da secreção de insulina.....	6
5 - Acções biológicas da insulina.....	9
5.1 - Metabolismo dos hidratos de carbono	9
5.2 - Metabolismo dos lípidos	10
5.3 - Metabolismo proteico.....	10
6 - Mecanismo de acção da insulina e transporte membranário da glicose	10
7 - Diabetes mellitus em cães e gatos	12
7.1 - Classificação segundo o modelo humano.....	12
7.1.1 - DM tipo 1.....	13
7.1.2 - DM tipo 2.....	14
7.1.3 - Outros tipos específicos de DM.....	15
7.1.4 - DM de transição	16
7.2 - Incidência e epidemiologia.....	16
7.3 - Sinais clínicos e exame físico	17
7.4 - Diagnóstico e exames complementares	18
7.5 - Tratamento	20
7.5.1 - Objectivos do tratamento.....	20
7.5.2 - Insulinoterapia.....	21
7.5.2.1 - Preparações de insulina e classes de insulina	21
7.5.2.2 - Insulinoterapia em cães e gatos diabéticos.....	24
7.5.3 - Agentes hipoglicemiantes orais.....	26
7.5.3.1 - Sulfonilureias	26
7.5.3.2 - Meglitinidas	29
7.5.3.3 - Biguanidas.....	30
7.5.3.4 - Tiazolidinedionas	30
7.5.3.5 - Inibidores das α -Glucosidases	31
7.5.3.6 - Metais de transição.....	32
7.5.3.7 - Outros agentes hipoglicemiantes	33
7.5.4 - Maneio alimentar.....	34
7.5.5 - Exercício físico	34
7.6 - Complicações crónicas associadas a DM.....	35
7.6.1 - Cataratas	35
7.6.2 - Neuropatia periférica diabética	36
7.6.3 - Dermatopatia diabética	37
7.7 - Prognóstico.....	37
Capítulo II - Diabetes Mellitus em cães e gatos: estudo retrospectivo de 35 casos clínicos ..	38
1 - Introdução e Objectivos.....	38
2 - Material e Métodos.....	38
2.1 - Animais.....	38
2.2 - Análises hematológicas e bioquímicas	39
2.3 - Análises de urina	40
2.3.1 - Urianálise tipo II	40
2.3.2 - Urocultura	40
2.4 - Outros exames complementares	40
2.5 - Análise estatística.....	40
3 - Resultados	41
3.1 - Caracterização epidemiológica da amostra populacional em estudo	41

3.1.1 - Idade dos animais	41
3.1.2 - Condição corporal (CC).....	43
3.1.3 - Sexo e estado reprodutivo.....	44
3.1.4 - Raça	45
3.2 - Caracterização clínica da amostra populacional em estudo.....	46
3.2.1 - Tipo clínico de DM.....	46
3.2.2 - Estímulo iatrogênico.....	46
3.2.3 - Exame clínico: sinais clínicos e exame físico	47
3.3 - Caracterização laboratorial da amostra populacional em estudo	49
3.3.1 - Alterações no perfil hematológico.....	49
3.3.2 - Alterações no perfil bioquímico plasmático.....	50
3.3.3 - Alterações na urianálise	52
3.4 - Exames complementares: alterações ecográficas	53
3.5 - Outros exames complementares: doseamento da fructosamina sérica	55
3.6 - História clínica relevante e factores predisponentes (factores de risco)	56
3.7 - Evolução clínica da doença	58
3.7.2 - Evolução e tempo de sobrevivência	60
4 - Discussão	63
4.1 - Caracterização epidemiológica da amostra populacional em estudo	63
4.1.1 - Idade dos animais	63
4.1.2 - Condição corporal	64
4.1.3 - Sexo e estado reprodutivo.....	66
4.1.4 - Raça	67
4.2 - Caracterização clínica da amostra populacional em estudo.....	69
4.2.1 - Tipo clínico de DM.....	69
4.2.2 - Exame clínico: sinais clínicos e exame físico	70
4.3 - Caracterização laboratorial da amostra populacional em estudo	71
4.3.1 - Alterações no perfil hematológico.....	71
4.3.2 - Alterações no perfil bioquímico plasmático.....	73
4.3.3 - Alterações na urianálise	76
4.4 - Exames complementares: alterações ecográficas	78
4.5 - Outros exames complementares: doseamento da fructosamina sérica	79
4.6 - História clínica relevante e factores predisponentes (factores de risco)	81
4.6.1 - DM associada ao diestro e piómetra	81
4.6.2 - Administração de glucocorticóides e progestagénios	82
4.6.3 - Pancreatite	83
4.6.4 - Outras doenças concomitantes	84
4.7 - Evolução clínica da doença	85
4.7.1 - Complicações associadas (a curto, médio e longo prazo)	85
4.7.2 - Evolução e tempo de sobrevivência	86
5 - Limitações do estudo	87
6 - Conclusão	88
Referências Bibliográficas.....	89
Anexo	108

Índice de Figuras

Figura 1 - Regulação da secreção de insulina	7
Figura 2 - Cinética bifásica da secreção de insulina pelas células- β , após administração IV de glicose	8
Figura 3 - Imagem ecográfica da adrenal direita e esquerda do canídeo 10 “Dolly”	54
Figura 4 - Imagem ecográfica de ambos os rins do felino 8 “Milk”	54
Figura 5 - Imagem ecográfica do canídeo 1 “Alaska”	55
Figura 6 - Imagem ecográfica do canídeo 9 “Catita”	55
Figura 7 - Canídeo 10 “Dolly” com hiperadrenocorticismos e DM	57
Figura 8 - Catarata diabetogénica do canídeo 7 “Branca”, aquando do diagnóstico de DM ..	59
Figura 9 - Catarata diabetogénica do canídeo 20 “Queen”, 5 meses depois do diagnóstico de DM	59
Figura 10 - Catarata diabetogénica do canídeo 3 “Bambi”, 6 meses depois do diagnóstico de DM	59
Figura 11 - Felídeo 10 “Riquinho” aquando do diagnóstico de DM.....	60

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Caixas de bigodes (<i>boxplots</i>) da variável idade ao diagnóstico, da amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12)	42
Gráfico 2 - Distribuição absoluta e relativa da amostra de canídeos (n=23), por faixa etária ..	42
Gráfico 3 - Distribuição absoluta e relativa da amostra de felídeos (n=12), por faixa etária..	43
Gráfico 4 - Distribuição absoluta da amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12), por condição corporal (1 a 5)	43
Gráfico 5 - Distribuição relativa do total de animais (n=35), dos canídeos (n=23) e dos felídeos (n=12), por condição corporal (CC)	44
Gráfico 6 - Distribuição absoluta e relativa da amostra de canídeos (n=23), por raça	45
Gráfico 7 - Distribuição absoluta e relativa da amostra de felídeos (n=12), por raça	46
Gráfico 8 - Caracterização da DM: DM não complicada e DM complicada (CAD), na amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12)	46
Gráfico 9 - Frequência relativa das alterações no perfil bioquímico, na amostra de canídeos e felídeos, aquando do diagnóstico de DM	52
Gráfico 10 - Frequência relativa de complicações associadas à DM (a curto, médio e longo prazo), na amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12)	58
Gráfico 11 - Evolução da DM na amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12)	61
Gráfico 12 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para a espécie canídea (em meses) ..	61
Gráfico 13 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para a espécie felídea (em meses) ..	62

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Sequência de aminoácidos da insulina entre espécies	4
Tabela 2 - Factores reguladores e moduladores da secreção de insulina	9
Tabela 3 - Complicações crónicas associadas a DM em cães e gatos	35
Tabela 4 - Medidas de tendência ou localização central e relativa (média, mediana, moda, mínimo, máximo) e de dispersão (desvio padrão, coeficiente de variação (CV) e amplitude interquartil Q_3-Q_1) da variável idade ao diagnóstico (em anos), da amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12)	41
Tabela 5 - Distribuição da amostra de canídeos (n=23), por sexo e estado reprodutivo	45
Tabela 6 - Distribuição da amostra de felídeos (n=12), por sexo e estado reprodutivo	45
Tabela 7 - Frequências absoluta e relativa do estímulo iatrotrópico, na amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12)	47
Tabela 8 - Frequências absoluta e relativa dos sinais clínicos presentes na amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12), aquando do diagnóstico de DM	48
Tabela 9 - Medidas de estatística descritiva de variáveis do perfil hematológico, da amostra populacional de canídeos, aquando do diagnóstico de DM.....	49
Tabela 10 - Medidas de estatística descritiva de variáveis do perfil hematológico, da amostra populacional de felídeos, aquando do diagnóstico de DM.....	50
Tabela 11 - Medidas de estatística descritiva de variáveis do perfil analítico, da amostra populacional de canídeos, aquando do diagnóstico de DM.....	51
Tabela 12 - Medidas de estatística descritiva de variáveis do perfil analítico, da amostra populacional de felídeos, aquando do diagnóstico de DM.....	51
Tabela 13 - Frequências absoluta e relativa das alterações na urianálise na amostra de canídeos e felídeos, aquando do diagnóstico de DM	53
Tabela 14 - Frequências absoluta e relativa das alterações ecográficas na amostra de canídeos (n=16) e felídeos (n=6), aquando do diagnóstico de DM	53
Tabela 15 - Resultados do doseamento da concentração da fructosamina sérica nos canídeos e felídeos avaliados	56
Tabela 16 - Frequências absoluta e relativa de eventuais factores predisponentes/de risco na amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12).....	57

Lista de Abreviaturas e Símbolos

% – Percentagem
°C – Graus Celcius
® – Marca registada
 α – Alfa
 β – Beta
 γ – Gama
 δ – Delta
 μg – Micrograma
 $\mu\text{g/L}$ – Micrograma por litro
 $\mu\text{mol/L}$ – Micromole por litro
 $\mu\text{UI/ml}$ – Micro Unidade Internacional por mililitro
Ab – Antibiótico
Acetil-CoA – Acetil-coenzima A
ACTH – Hormona adrenocorticotrófica ou corticotrofina (*Adrenocorticotropic hormone*)
ADN – Ácido desoxirribonucleico
AGL – Ácidos gordos livres
AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides
ALT – Alanina aminotransferase
AMP – Adenosina monofosfato
ARN – Ácido ribonucleico
ARNm – Ácido ribonucleico mensageiro
AST – Aspartato aminotransferase
ATP – Adenosina trifosfato
BID - Duas vezes ao dia (*Bis in die*)
BUN – Nitrogénio ureico sanguíneo (*Blood urea nitrogen*)
Ca – Cálcio
CAD – Cetoacidose diabética
cAMP – Adenosina monofosfato cíclica
CC – Condição corporal
CCK – Colecistoquinina
CCT – Carcinoma das células de transição
CEDIVET – Centro de Diagnóstico Veterinário
CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média
Cl – Cloro
cm – Centímetro
C-terminal – carboxil-terminal
Da – Dáltons
DAG – Diacilglicerol
DAPP – Dermatite alérgica à picada de pulga
DLA - *Dog leukocyte antigen*
DM – Diabetes *mellitus*
DPP-4 – Dipeptil-peptidase-4
DRC – Doença renal crónica
DU – Densidade urinária
EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético (*Ethylene diamine tetra-acetic acid*)
EMA – Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*)
ENMG – Electroneuromiografia

EV – Endovenosa
 FAS – Fosfatase alcalina sérica
 FC – Fêmeas castradas
 FI – Fêmeas inteiras
 fL – Fentolitro
 g – Unidade de medida da força centrífuga relativa
 GAD65 – Isoforma 65 KDa da descarboxilase do ácido glutâmico
 GH – Hormona do crescimento (*Growth hormone*)
 GHb – Hemoglobina glicosilada
 GIP – Polipeptídeo inibitório gástrico (*Gastric inhibitory polypeptide*)
 Glicose-6-P – Glicose-6-fosfato
 GLP-1 – Peptídeo-1 análogo à glucagina (*Glucagon-like peptide-1*)
 GLUT – Transportador de glicose (*Glucose transporter*)
 GLUT-1 – Transportador de glicose tipo 1 (*Glucose transporter type 1*)
 GLUT-2 – Transportador de glicose tipo 2 (*Glucose transporter type 2*)
 GLUT-3 – Transportador de glicose tipo 3 (*Glucose transporter type 3*)
 GLUT-4 – Transportador de glicose tipo 4 (*Glucose transporter type 4*)
 GTF – Factor de tolerância à glicose (*Glucose tolerance factor*)
 GV – Glóbulos vermelhos
 HAC – Hiperadrenocorticismo
 HCM – Hemoglobina corpuscular média
 Hg – Hemoglobina
 Ht – Hematócrito
 HVM – Hospital Veterinário Montenegro
 IA-2 – Antígeno-2 associado ao insulinoma (*Insulinoma-associated antigen-2*)
 IAPP – Polipéptido amilóide dos ilhéus pancreáticos ou amilina
 IBD – Doença inflamatória do intestino (*Inflammatory bowel disease*)
 ICC – Insuficiência cardíaca congestiva
 ICVM – Insuficiência crónica da válvula mitral
 IGF-1 – *Insulin-like growth factor-1*
 IL – Interleucina
 IM – Intramuscular
 IMC – Índice de massa corporal
 IP3 – Inositol-1,4,5-trifosfato
 IPE – Insuficiência pancreática exócrina
 IRA – Insuficiência renal aguda
 IRC – Insuficiência renal crónica
 IRS-1 – Substratos para o receptor de insulina 1
 ITU – Infecção do tracto urinário
 K – Potássio
 KCS – Queratoconjuntivite seca
 L/Kg – Litro por quilograma
 LADA – Diabetes auto-imune latente dos adultos (*Latent autoimmune diabetes of adults*)
 MC – Machos castrados
 mg/cão – Miligrama por cão
 mg/dL – Miligrama por decilitro
 mg/gato – Miligrama por gato
 mg/Kg – Miligrama por quilograma
 MHC – *Major histocompatibility complex*

MI – Machos inteiros
 ml/h – Mililitro por hora
 mmol/L – Milimole por litro
 MPE – Membro posterior esquerdo
 N – Azoto
 Na – Sódio
 NEFAs – Ácidos gordos não esterificados (*Non-esterified fatty acids*)
 NPH – *Neutral protamine Hagedorn*
 N-terminal – amino-terminal
 OVH – Ovariohisterectomia
 P – Fósforo
 pg/ml – Picograma por mililitro
 PD – Polidipsia
 PF – Polifagia
 pH – Potencial hidrogeniónico
 P-HQE – Complexo piómetra-hiperplasia quística do endométrio
 PIO – Pressão intra-ocular
 PIP2 – Fosfatidilinositol-4,5-bifosfato
 PLI – Imunoreactividade sérica da lipase pancreática (*Pancreatic lipase immunoreactivity*)
 PO – via oral (*per os*)
 PP – Polipeptídeo pancreático
 PPAR-γ – Receptor-gama activador-proliferador peroxissomal (*peroxisome proliferator activated receptor-gamma*)
 PT – Proteínas plasmáticas totais
 PU – Poliúria
 PZI – *Protamine zinc insulin*
 RDW – Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos
 RER – Retículo endoplasmático rugoso
 SADR – Sem alterações dignas de registo
 SC – Subcutânea
 SID – Uma vez ao dia (*Semel in die*)
 SNA – Sistema Nervoso Autónomo
 SRD – Sem raça definida
 SUR1 – Receptor de sulfonilureia
 T₄ – Tiroxina
 TFG – Taxa de filtração glomerular
 TLI – *Trypsin-like immunoreactivity*
 TNF-α – Factor de necrose tumoral alfa (*Tumor necrosis factor alpha*)
 TZDs – Tiazolidinedionas
 UFC/ml – Unidades formadoras de colónias por mililitro
 UI/gato – Unidade Internacional por gato
 UI/Kg – Unidade Internacional por quilograma
 UI/Kg/hora – Unidade Internacional por quilograma por hora
 UI/L – Unidade Internacional por litro
 UPC – Rácio proteína/creatinina urinário
 VCM – Volume corpuscular médio
 VIP – Peptídeo intestinal vasoactivo
 VLDL - Lipoproteínas de muito baixo peso molecular (*Very low density lipoprotein*)

Breve descrição das actividades desenvolvidas durante o Estágio Curricular

A presente dissertação representa o culminar de um estágio curricular final do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, realizado no Hospital Veterinário Montenegro, no Porto, sob a orientação do Mestre Luís Montenegro e co-orientação da Professora Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor Villa de Brito. O estágio decorreu oficialmente entre 4 de Outubro de 2010 e 22 de Janeiro de 2011, tendo sido posteriormente prolongado até ao fim de Fevereiro de 2011, o que correspondeu a uma carga horária total de 1085 horas, divididas em turnos de 8, 10, 16 e 24 horas.

Durante o período de estágio, a autora teve a oportunidade de acompanhar os serviços de internamento, consulta externa, imagiologia, cirurgia, anestesiologia, urgência, cuidados intensivos e domicílios, tendo um papel de responsabilidade total ou auxiliando o médico veterinário responsável em vários procedimentos. Da totalidade dos casos observados por espécie animal, houve um domínio da espécie canídea (68.8%), em relação à espécie felídea (30,4%) e espécies exóticas (0,8%).

As actividades diárias desenvolvidas no serviço de internamento incluíram a alimentação, cuidados de higiene e bem-estar animal e passeio dos animais, a realização de exames físicos, a administração de medicações por via oral, subcutânea, intramuscular e endovenosa, a recolha de sangue para a realização de análises, a colocação de cateteres para a administração endovenosa de fluidos e/ou fármacos, a monitorização dos pacientes e a avaliação, preparação e cuidados pré e pós-cirúrgicos. Foram ainda realizados outros procedimentos menos frequentes, tais como a medição da pressão arterial, a realização de electrocardiograma, a algaliação e a lavagem vesical, a realização de enemas, a colocação de drenos torácicos, nebulizações e vaporizações, exercícios de fisioterapia e estimulação eléctrica, destartarizações, exames citológicos, abdominocenteses e toracocenteses, drenagem de abcessos e hematomas, colheitas de urina por cistocentese, inseminações artificiais, mielografias, diálise peritoneal e biópsia de pele.

Todas as manhãs eram realizadas reuniões com o objectivo de passagem e discussão dos casos clínicos. Estas reuniões eram orientadas pelo médico veterinário que tinha estado de urgência na noite anterior, mas tinham a participação de toda a equipa clínica e estagiários, o que constituía uma boa forma de aprendizagem e melhoria da qualidade dos serviços prestados aos pacientes.

No serviço de consulta externa, a autora acompanhou e auxiliou o médico veterinário responsável durante a anamnese, a contenção do animal, o exame físico e os exames complementares. A autora assistiu e participou em consultas de medicina preventiva, ou seja, de rotina, de vacinação, de desparasitação interna e externa, de primeira consulta e de controlo, de emissão de passaportes e de colocação de *microchip*.

Também, acompanhou e auxiliou, consultas de 1ª e 2ª opinião em diversas áreas como a estomatologia e odontologia, a oftalmologia, a otorrinolaringologia, a neurologia, as doenças musculares e osteoarticulares, as doenças infecciosas e parasitárias, a gastroenterologia, a dermatologia, a endocrinologia, a nefrologia e urologia, a cardiologia, as doenças do sistema linfohematopoiético, as doenças do sistema respiratório, as doenças pancreáticas e hepáticas, a reprodução e obstetrícia, e a toxicologia (Anexo 1).

No serviço de imagiologia, foi possível assistir e participar activamente em inúmeros exames radiográficos: torácicos, abdominais, de displasia da anca e do cotovelo, da coluna vertebral, dos membros e articulações, do crânio e da estrutura dentária. Também assistiu e auxiliou em inúmeras ecografias, incluindo ecocardiografias com a Dra. Cláudia Abreu, Médica Veterinária colaboradora do Hospital Veterinário Montenegro, e em endoscopias. A autora teve também a oportunidade de assistir a tomografias axiais computadorizadas e ressonância magnética, realizadas fora do Hospital Veterinário Montenegro (Anexo 2).

Na área de cirurgia, as actividades desenvolvidas incluíram: a preparação pré-cirúrgica do paciente, a qual englobava a medicação pré-cirúrgica, a tricotomia, a limpeza da área a intervir e a intubação endotraqueal; a monitorização anestésica durante o procedimento cirúrgico; e a assistência do médico e o controlo e monitorização do paciente no pós-operatório. O acompanhamento pós-cirúrgico dos animais, incluía a desinfecção de suturas, a mudança de pensos e a remoção de pontos ou agrafos, tendo também sido realizadas transfusões sanguíneas, análises sanguíneas de controlo, sessões de fisioterapia e, quando extremamente necessário e por questões éticas e bem-estar animal, a prática de eutanásia. Durante o período de estágio foi possível acompanhar cirurgias nas áreas de tecidos moles, ortopedia, oftalmologia, bem como pequenas cirurgias, tais como a colocação de tubo esofágico, a remoção de cavilhas, toracocentese, abdominocentese, PAAF, a exérese de massas, a sutura de lacerações, a colocação de drenos e biópsias de pele e cirurgias em animais exóticos (Anexo 3). Sob a orientação e supervisão do médico cirurgião, a autora realizou suturas de pele, orquiectomias em gatos e ovariectomias em gatas.

Na área de urgência e cuidados intensivos, foram observados vários casos de traumatismo associado a atropelamento, a queda, a agressão por outros animais e por parte do homem, a ataques com arma de pressão, bem como, casos de intoxicação, dilatação/torção gástrica, urgências reprodutivas e estadios terminais de doenças oncológicas.

A realização do estágio curricular no Hospital Veterinário Montenegro, uma instituição de referência, com uma equipa de bons profissionais, com uma elevada casuística e onde estão disponíveis os meios técnicos necessários para prestar os melhores cuidados aos animais, foi uma parte fundamental do percurso académico da autora. Este estágio contribuiu de forma muito significativa para a formação profissional da autora, bem como para esta ganhar mais autonomia, prática, confiança e sentido de responsabilidade para os desafios que se seguem.

Capítulo I - Diabetes Mellitus

1 - Introdução

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença endócrina crônica, com uma elevada prevalência, um alto custo social e um grande impacto na morbidade e mortalidade da população humana, assim como nos animais de companhia. Segundo o relatório anual *The State of Pet Health by Banfield* de 2011, houve um aumento de 32% da diabetes em cães e um aumento de 16% em gatos, desde 2006, atingindo cerca de 0,18% e 0,64% das populações canídea e felídea, respectivamente.

A DM é uma afecção de etiologia multifactorial, resultante de uma deficiência relativa ou absoluta de insulina, de uma incapacidade da insulina exercer de forma adequada as suas acções biológicas, ou ambas. O tratamento desta doença é um permanente desafio, por ser complexo, multidisciplinar e dependente da implementação efectiva de diferentes estratégias terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas, bem como da total dedicação por parte dos donos dos animais.

2 - Pâncreas exócrino e endócrino

O pâncreas é um órgão glandular essencial, com importantes funções endócrinas e exócrinas. Está localizado ao nível dos segmentos epigástrico e mesogástrico da cavidade abdominal, e é constituído por dois lobos, fracamente unidos: um lobo direito duodenal (fino, delgado) e um lobo esquerdo esplénico (menor e grosso), ambos com origem no revestimento endodérmico do duodeno primitivo (Sadler, 2005). Esses dois lobos, unidos no corpo pancreático, formam um V, cujo ápice encontra-se localizado caudo-medial ao piloro. Na grande maioria dos cães, o pâncreas tem dois ductos excretores: o ducto pancreático (ou ducto de *Wirsung*), menor e que se abre no duodeno (na papila duodenal maior), próximo do ducto biliar; e o ducto pancreático acessório (ou ducto de *Santorini*), maior e que se abre no duodeno (na papila duodenal menor), e que está localizado três a cinco centímetros mais caudalmente (Ellenport, 1986; Williams, 1999). Estes dois sistemas de ductos, geralmente, comunicam entre si, no interior do pâncreas. Nalguns cães, pode estar presente apenas o ducto pancreático acessório e todas as secreções pancreáticas entram no duodeno, através da papila duodenal menor (Williams, 1999). Por outro lado, na maioria dos gatos persiste apenas um ducto excretor, o ducto pancreático principal, que se funde com o ducto biliar antes de abrir ao nível da papila duodenal maior (Reusch, Robben & Kooistra, 2010). No entanto, em cerca de 20% dos gatos, o ducto pancreático acessório também está presente (Williams, 1999).

O pâncreas é um órgão muito bem irrigado, através de ramos das artérias celíaca e mesentérica cranial, ambas provenientes da artéria aorta. Mais especificamente, o seu aporte sanguíneo é tripartido, ou seja, tem essencialmente a contribuição de três artérias.

Assim, o lobo direito do pâncreas é irrigado pelas artérias pancreático-duodenais cranial e caudal, as quais, por sua vez, têm origem, respectivamente, na artéria celíaca e na artéria mesentérica cranial, enquanto que o lobo esquerdo do pâncreas é irrigado por um, ou mais ramos pancreáticos da artéria esplénica, a qual, por sua vez, tem origem na artéria celíaca. Os ramos das artérias gastro-duodenais, artéria hepática comum e os ramos direitos da artéria celíaca, podem, também, contribuir para o aporte sanguíneo da glândula. A drenagem venosa é, também, tripartida e vai terminar na veia porta (Ellenport, 1986; Knol, Strodel & Eckhauser, 1987).

A sua actividade exócrina encontra-se associada à função gastrointestinal, com a secreção de enzimas digestivas no lúmen intestinal, indispensáveis para a digestão de nutrientes complexos (proteínas, amido e triglicéridos), bem como, de outras substâncias (coenzimas, factores inibitórios, água e eletrólitos). A maioria dessas enzimas é armazenada na forma inactiva, em pré-enzimas, nos grânulos de secreção das células acinares, sendo activadas no lúmen do intestino delgado após a secreção. Este aspecto é muito importante, para a protecção do pâncreas contra a actividade destas enzimas (Junqueira & Carneiro, 2004).

A porção endócrina do pâncreas está organizada na forma de dispersos grupos de células, os ilhéus de *Langerhans*, cujo nome foi atribuído em homenagem a *Paul Langerhans*, o qual as identificou pela primeira vez, em 1869. Os ilhéus de *Langerhans* encontram-se embutidos no tecido pancreático exócrino, constituindo apenas cerca de 1 a 2% da massa total pancreática (Bonner-Weir, 2005; Reusch et al., 2010). Apesar da pequena dimensão e aparente simplicidade, os ilhéus de *Langerhans* são micro-órgãos notavelmente sofisticados, constituídos por quatro tipos principais de células, as quais têm diferentes propriedades, morfologia e produção hormonal (Bonner-Weir, 2005; Nelson & Cox, 2005). As células- β são as mais numerosas (60-80%), e produzem insulina e amilina; as células- α (20-30%) estão dispersas e secretam glucagina; as células- δ ou D (5-10%) produzem somatostatina; e as células F ou PP (raras ou ausentes) secretam o polipeptídeo pancreático (PP) (Bonner-Weir, 2005; Martin & Crump, 2003). Parece que as células- β têm uma localização central nos ilhéus de *Langerhans*, as células- α têm uma distribuição periférica e as células- δ têm uma posição intermédia (Greco & Stabenfeldt, 2007; Martin & Crump, 2003; Nelson & Cox, 2005). No entanto, alguns estudos demonstraram que o padrão de distribuição e localização das diferentes células no ilhéu é dinâmico, ou seja, varia entre espécies e dentro da mesma espécie, eventualmente, com a idade, estado metabólico e necessidades individuais (Bonner-Weir, 2005). No cão e no gato, as células- β têm, muitas vezes, uma localização periférica e a sua proporção tende a aumentar com a idade; as células- α têm uma distribuição mais central; e as células- δ estão dispostas ao acaso e a sua percentagem tende a diminuir com a idade (Bonner-Weir, 2005; O'Brien, Hayden, Johnson & Fletcher, 1986; Steiner, Kim, Miller & Hara, 2010; Wieczorek, Pospischil & Perentes, 1998).

Os ilhéus de *Langerhans* são altamente vascularizados, por uma densa rede de capilares fenestrados, o que lhes confere um aumento da permeabilidade e recebem 10 a 20% do fluxo sanguíneo pancreático (Reusch et al., 2010). Existe um sistema portal ilhéu-ácino de intercomunicação entre o pâncreas endócrino e exócrino. O sangue, com as hormonas secretadas, proveniente dos ilhéus, passa pelos capilares dos ácinos da porção exócrina, antes de deixar o pâncreas. Este sentido de circulação sanguínea, permite atribuir às hormonas um papel na regulação do pâncreas exócrino (Bonner-Weir, 2005).

As células dos ilhéus pancreáticos são muito bem innervadas por fibras do sistema nervoso simpático, provenientes dos gânglios celíaco e mesentérico superior, e por fibras do sistema nervoso parassimpático do nervo vago, o que permite ao sistema nervoso autónomo (SNA) ter um papel modulador na secreção das hormonas pancreáticas (Azevedo, 2006; Bonner-Weir, 2005).

Uma alteração em qualquer uma das linhagens celulares do pâncreas endócrino, vai resultar num excesso ou deficiência da respectiva hormona. Apesar destas hormonas terem funções diferentes, estão todas envolvidas no controlo do metabolismo e, mais particularmente, na homeostase da glicose (Greco & Stabenfeldt, 2007).

3 - Fisiologia da Insulina

3.1 - Estrutura e composição da insulina

A insulina é uma hormona proteica, com massa molecular de, aproximadamente, 5800 Da (Dáltons) (Azevedo, 2006). É constituída por duas cadeias polipeptídicas, a cadeia A, com 21 aminoácidos e a cadeia B, com 30 aminoácidos, ligadas por duas pontes de dissulfeto (Andrade & Marco, 2006; Nelson & Cox, 2005). A sua estrutura terciária apresenta uma disposição compacta das duas cadeias, encontrando-se a cadeia A acima da porção helicoidal da cadeia B e, simultaneamente, está envolvida pelas ramificações terminais desta última. A preservação desta estrutura tridimensional é fundamental para a ligação ao seu receptor e, conseqüentemente, para a sua actividade biológica (Azevedo, 2006).

A estrutura básica da insulina, dotada de actividade metabólica, é comum a muitas espécies animais, permanecendo imutável certos padrões estruturais, tais como, a posição das três pontes dissulfeto, as regiões amino-terminal (N-terminal) e carboxil-terminal (C-terminal) da cadeia A e os resíduos hidrofóbicos da região C-terminal da cadeia B. As alterações em qualquer um destes locais, pode levar à perda da sua eficácia biológica (Azevedo, 2006; Andrade & Marco, 2006).

As moléculas de insulina dos mamíferos são extremamente semelhantes na sua estrutura e composição. De facto, comparando a insulina de espécies tão diferentes como suínos, bovinos, ovinos, equinos, caninos e cetáceos (baleias), constata-se que apenas diferem nas posições 8, 9 e 10 dos aminoácidos da cadeia A (Nelson et al., 2010; Reusch et al., 2010).

Desta forma, as actividades biológicas da insulina não são altamente espécie-específicas (Andrade & Marco, 2006). Das espécies domésticas, a insulina felina é mais semelhante à insulina bovina, divergindo apenas na posição 18 da cadeia A, e difere das insulinas canina e suína em três aminoácidos. A insulina canina é semelhante à insulina humana, diferindo apenas na posição 30 da cadeia B e é idêntica à insulina suína, na sua estrutura de aminoácidos (Andrade & Marco, 2006; Reusch et al., 2010) (Tabela 1). Estas semelhanças e divergências devem ser levadas em consideração aquando da escolha da insulinoterapia, sobretudo nas situações em que se deseja evitar antigenicidade (Andrade & Marco, 2006; Martin & Crump, 2003). Com efeito, a insulina bovina, ao diferir da humana em três aminoácidos, é mais antigénica para o homem, do que a insulina suína, que só difere da humana no trigésimo aminoácido da cadeia B (Greco & Stabenfeldt, 2007; Martin & Crump, 2003).

Tabela 1 – Diferenças na sequência de aminoácidos da insulina entre espécies
(adaptado de Reusch et al., 2010).

Espécie	A8	A10	A18	B30
Humana	Thr	Ile	Asn	Thr
Suína	Thr	Ile	Asn	Ala
Canina	Thr	Ile	Asn	Ala
Bovina	Ala	Val	Asn	Ala
Felina	Ala	Val	His	Ala

3.2 - Biossíntese de insulina

A síntese e secreção de insulina pelas células- β , é estimulada por um aumento da concentração sanguínea de glicose, que atinge os ilhéus de *Langerhans*. A biossíntese de insulina inicia-se com a transcrição do ADN do gene da insulina para ARN mensageiro (ARNm), no núcleo das células- β pancreáticas. Nos ribossomas do retículo endoplasmático rugoso (RER), ocorre a tradução/translação da informação do ARNm, formando-se um polipeptídeo linear, designado por pre-proinsulina (Greco & Stabenfeldt, 2007; Martin & Crump, 2003). Esta molécula precursora inicial, contém uma sequência sinalizadora (peptídeo ou sequência sinal) na região N-terminal que a conduz para o retículo endoplasmático (Nelson & Cox, 2005). A clivagem desta sequência durante a passagem pela membrana do retículo endoplasmático, origina um segundo precursor, a proinsulina (Martin & Crump, 2003). Esta é uma molécula espiralada, com peso molecular de, aproximadamente, 9000 Da e é constituída pelas cadeias A e B da insulina, ligadas por duas pontes dissulfeto, e pelo peptídeo C (Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006). Posteriormente, a proinsulina, direccionada pela sequência sinal, é transferida do RER para o aparelho de Golgi das células- β , local onde é processada e armazenada. A proinsulina é convertida em insulina, por remoção proteolítica do peptídeo C, ficando ambos armazenados no interior de grânulos de secreção (Andrade & Marco, 2006).

Estes grânulos recém-formados, menos densos e ricos em proinsulina, são designados por pró-grânulos ou grânulos imaturos. Por outro lado, os grânulos maduros apresentam uma concentração predominante de insulina, na forma de hexâmeros ou microcristais, por co-precipitação com iões de zinco, e de peptídeo C, o qual permanece em solução, e que vão ser libertados do citosol das células- β , em quantidades equimolares (1:1), por exocitose (Andrade & Marco, 2006; Greco & Stabenfeldt, 2007; Reusch, 2010). Os grânulos mais antigos, não secretados, são degradados por fusão com lisossomas (Ahren & Taborsky, 2003).

Apesar de não ter actividade biológica comprovada, a medição dos níveis plasmáticos do peptídeo C, tem um grande valor em estudos clínicos e fisiológicos de avaliação da capacidade funcional do pâncreas endócrino, uma vez que é secretado em conjunto com a insulina, apresenta um tempo de semi-vida maior e está menos sujeito a influências do que a insulina, cuja concentração periférica é influenciada por diferentes factores, fisiológicos ou não (Andrade & Marco, 2006; Martin & Crump, 2003; Masharani, Karam & German, 2004). Alguns estudos, sugerem que o peptídeo C poderá ter um papel directo na função renal, aumentar a utilização de glicose, melhorar a funcionalidade do SNA na DM tipo 1 e exercer efeitos directos na secreção de insulina (Rebsomen et al., 2006; Wahren, 2004; Wahren et al., 2004).

3.3 - Distribuição e excreção de insulina

As moléculas de insulina e peptídeo C, após exocitose, difundem-se por intermédio de capilares sanguíneos, e entram na circulação do sistema portal, até ao fígado (Greco & Stabenfeldt, 2007). A insulina, hormona solúvel em água, circula no plasma sanguíneo, maioritariamente, na forma livre, com um volume de distribuição aproximadamente igual ao do líquido extracelular, estando uma pequena fracção associada a proteínas transportadoras (globulinas α e β) (Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006).

Em condições basais, o pâncreas humano secreta cerca de 20 μ g de insulina por hora para a circulação portal, podendo a sua concentração nesta região atingir os 50 a 100 μ UI/ml, enquanto que na circulação periférica, a concentração é cerca de 12 μ UI/ml. Desta forma, os níveis periféricos de insulina, quando medidos, reflectem mais exactamente a libertação pós-hepática de insulina que a sua secreção pancreática (Andrade & Marco, 2006).

Na circulação sanguínea pode, também, existir alguma proinsulina. No entanto, a sua quantidade será muito pouco significativa, uma vez que a grande maioria é convertida em insulina, antes da secreção (Azevedo, 2006).

Um aumento do nível sérico da proinsulina e uma alteração nas relações proinsulina/insulina ou proinsulina/peptídeo C, poderão ser indicadores precoces de lesão ou alteração das células- β (DeFronzo, Ferrannini, Keen & Zimmet, 2004).

O tempo de semi-vida da insulina no plasma é curto, aproximadamente, 5 a 8 minutos (Reusch et al., 2010). Em condições basais, a fracção de insulina não utilizada pelas células-alvo, vai ser rapidamente catabolizada pelo fígado, órgão responsável por cerca de 60% da *clearance* total de insulina. A percentagem restante vai sofrer, predominantemente, a acção renal (30% da *clearance* total), bem como, minotariamente, dos tecidos periféricos muscular e adiposo e do intestino grosso (10% da *clearance* total) (Andrade & Marco, 2006; Greco & Stabenfeldt, 2007). No fígado, esta biotransformação proteolítica da insulina, por acção de enzimas específicas, a insulino-protease ou insulinase, em péptidos e aminoácidos, inicia-se à superfície dos hepatócitos, com a sua ligação aos receptores de membrana aí existentes, mas a maior parte ocorre intracelularmente, após internalização do complexo insulina-receptor. Uma pequena parte da insulina poderá ser inactivada por uma enzima de alto peso molecular, diferente da já referida insulinase, e que, ao contrário desta, também é capaz de catabolizar a proinsulina (Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006).

4 - Regulação da secreção de insulina

A homeostase da glicose é garantida por um complexo sistema de factores metabólicos, neurais, hormonais e, por vezes, farmacológicos, com acção reguladora e moduladora, do qual a insulina é o mais importante (Bonner-Weir, 2005; Reusch et al., 2010).

O aumento da concentração da glicose sanguínea, estimula a síntese e secreção de insulina pelas células- β dos ilhéus de *Langerhans*, numa relação de *feedback* positivo, e vice-versa (Andrade & Marco, 2006; Greco & Stabenfeldt, 2007).

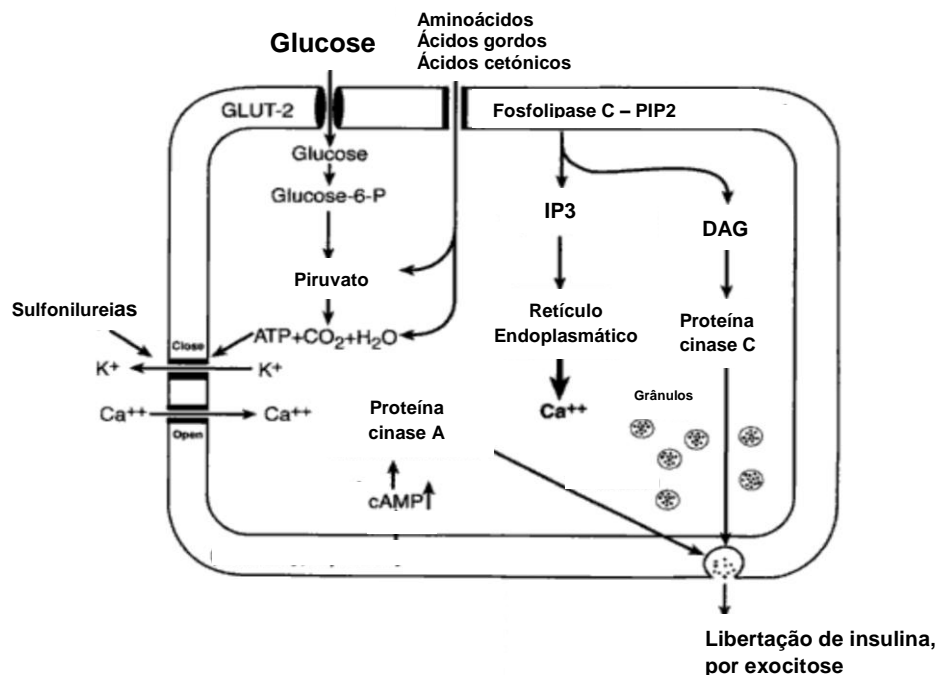
Uma alteração no funcionamento das células- β , vai ter um impacto directo e profundo na homeostase da glicose. Assim, uma secreção excessiva de insulina leva a hipoglicémia, enquanto, uma secreção insuficiente conduz a hiperglicémia (Bonner-Weir, 2005).

A glicose, por intermédio das proteínas transportadoras de glicose GLUT-2 é transportada para o interior das células- β , permitindo um rápido equilíbrio entre a concentração de glicose extracelular e intracelular (Figura 1). No interior das células- β , a glicose vai ser metabolizada, sendo rapidamente fosforilada, por acção da glicocinase, em glicose-6-fosfato (glicose-6-P), que por sua vez é convertida em piruvato, por acção da fosfofrutocinase e da piruvatocinase. Do catabolismo da glicose (glicólise) e da oxidação do piruvato na matriz mitocondrial (ciclo de *Krebs*, tricarboxílico ou do ácido cítrico), resulta a produção de moléculas de ATP. O aumento da relação ATP/ADP, vai conduzir ao encerramento dos canais de potássio mediados pelo ATP (canais de $K_{ATP\text{-sensíveis}}$) existentes na membrana plasmática das células- β , impedindo a saída dos iões de potássio (Greco & Stabenfeldt, 2007; Nelson & Cox, 2005).

Estes canais de potássio são também o alvo dos agentes hipoglicemiantes orais, as sulfonilureias, uma vez que estas se ligam aos receptores sulfonilureias (SUR1) desses canais, encerrando-os (Ahren & Taborsky, 2003) (Figura 1).

A redução no fluxo de saída de íons potássio vai ser responsável pela despolarização da membrana, abrindo os canais de cálcio dependentes da voltagem (Ca-sensíveis) aí existentes. O aumento do cálcio intracelular vai funcionar como um gatilho, desencadeando a contração de uma rede de microfilamentos, que conduz os grânulos de secreção do citosol até à membrana celular e, posterior libertação da insulina, por exocitose (DeFronzo et al., 2004; Greco & Stabenfeldt, 2007) (Figura 1). A secreção basal de insulina resulta deste catabolismo intracelular da glicose a piruvato, com produção de moléculas de ATP.

Figura 1 - Regulação da secreção de insulina
(adaptado de Martin & Crump, 2003).

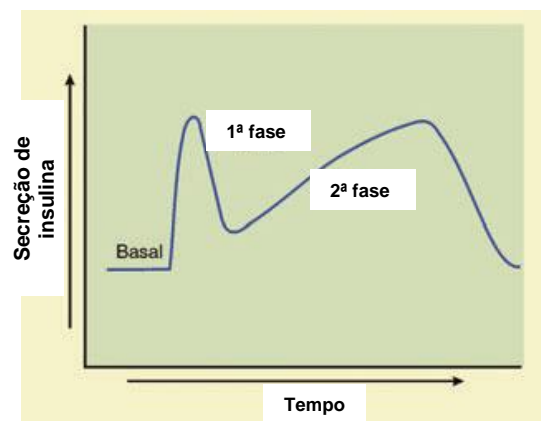


O aumento da concentração de glicose no interior das células-β vai, também, conduzir à formação de AMP cíclico (cAMP) e à estimulação da fosfolipase C, promovendo a divisão do fosfolípido da membrana plasmática, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP₂), em inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG) (Martin & Crump, 2003). Estes mensageiros secundários (cAMP, IP₃ e DAG) induzem a activação de duas cinases diferentes: a proteína cinase A (dependente do cAMP) e a proteína cinase C (dependente do DAG) (Figura 1). Estas duas enzimas são responsáveis pela fosforilação de proteínas associadas à exocitose do conteúdo dos grânulos de secreção (Ahren & Taborsky, 2003; Martin & Crump, 2003). Por outro lado, o aumento do IP₃, vai promover a libertação imediata de íons cálcio no citosol, previamente armazenados no retículo endoplasmático, aumentando ainda mais a concentração de cálcio no interior da célula. Esta redistribuição do cálcio intracelular, vai ser responsável pelo aumento rápido de insulina na circulação, que resulta da administração de glicose (Greco & Stabenfeldt, 2007).

Assim, a hipercalcémia ou a administração de ionóforos de cálcio, estimulam a secreção de insulina. Por outro lado, a hipocalcémia ou a administração de bloqueadores dos canais de cálcio, funcionam como inibidores da secreção de insulina (Martin & Crump, 2003).

A secreção de insulina, como resposta a um estímulo apropriado, tal como a administração por via endovenosa de um bolus de glicose, apresenta uma cinética bifásica (Figura 2). Numa fase inicial e aguda, com início em poucos minutos e duração de 5 a 10 minutos, ocorre a exocitose da insulina pré-formada dos grânulos de secreção do aparelho de Golgi. Posteriormente a esta 1ª fase, ocorre uma 2ª fase, crónica e mais lenta, de secreção, directamente relacionada com o nível de aumento da glicémia e que envolve a síntese de insulina no RER (Azevedo, 2006; Greco & Stabenfeldt, 2007; Reusch et al., 2010).

Figura 2 - Cinética bifásica da secreção de insulina pelas células- β , após administração IV de glicose (adaptado de Reusch et al., 2010).



A estimulação da secreção de insulina é mais evidente e pronunciada, com a administração de glicose por via oral, do que por via endovenosa (Reusch et al., 2010). Tal facto, deve-se à estimulação da libertação de hormonas gastro-intestinais pelos alimentos. Estas hormonas peptídicas, tais como a gastrina, a colecistoquinina (CCK), a secretina, a enteroglucagina, as incretinas (polipeptídeo inibitório gástrico, GIP e peptídeo-1 análogo à glucagina, GLP-1) e o peptídeo intestinal vasoactivo (VIP), bem como a presença de aminoácidos (arginina, leucina e lisina) e ácidos gordos no tracto gastro-intestinal, também vão estimular a secreção de insulina, embora com uma muito menor potência que a da glicose (Martin & Crump, 2003) (Tabela 2).

Um aspecto curioso é a influência recíproca (parácrina) entre as várias hormonas produzidas nos ilhéus de *Langerhans*. Com efeito, a glucagina estimula, via adenil-ciclase, a secreção de insulina, enquanto que esta inibe a secreção de glucagina. Por outro lado, a somatostatina inibe a secreção de insulina, mas não se conhece ainda o efeito da insulina sobre a somatostatina (Greco & Stabenfeldt, 2007).

As catecolaminas inibem a secreção de insulina, através de uma interacção com os receptores α -adrenérgicos nas células- β . O pâncreas tem, também, inervação colinérgica pelo SNA, que ao contrário da adrenérgica, estimula a secreção de insulina, através da libertação de acetilcolina (Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006) (Tabela 2).

É importante, também, referir que existe um ritmo circadiano na produção basal de insulina, que é máxima entre as cinco e as nove horas da manhã (Azevedo, 2006).

Tabela 2 - Factores reguladores e moduladores da secreção de insulina
(adaptado de: Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006; Greco & Stabenfeldt, 2007; Martin & Crump, 2003; Reusch et al., 2010).

Estimuladores	Inibidores
Glucose	Somatostatina
Outros açúcares (xilitol, sorbitol)	Catecolaminas (Epinefrina, Norepinefrina)
Aminoácidos (arginina, leucina, lisina)	Cortisol
Ácidos gordos	GH
Incretinas (GLP-1, GIP)	Exercício físico
Outras hormonas GI (Gastrina, Secretina, CCK, Enteroglucagina)	Jejum
Glucagina	Hipocaliémia
Corpos cetónicos	Alloxan
Acetilcolina (receptores muscarínicos)	Hipóxia
Sulfonilureias	Hipotermia

5 - Acções biológicas da insulina

A insulina é o agente anabólico fisiológico mais potente que se conhece, com um papel crucial no equilíbrio das diferentes vias metabólicas dos hidratos de carbono, das proteínas e dos lípidos (Azevedo, 2006). Com efeito, da acção da insulina resulta a diminuição das concentrações sanguíneas de glicose, ácidos gordos e aminoácidos, e a conversão intracelular destes compostos nas suas formas de armazenamento, ou seja, glicogénio (no fígado e músculo), triglicéridos (no tecido adiposo) e proteínas (no tecido muscular), respectivamente. A presença de insulina é crítica, facilitando o movimento da glicose através da membrana plasmática nas diferentes células do tecido muscular e adiposo. No entanto, alguns órgãos, como o cérebro, fígado, rins, testículos, intestinos, tecido linfóide e células sanguíneas, tais como os eritrócitos, onde é vital um acesso contínuo à glicose, prescindem da acção da insulina (Martin & Crump, 2003; Reusch et al., 2010).

5.1 - Metabolismo dos hidratos de carbono

Em relação ao metabolismo dos hidratos de carbono, a insulina estimula a entrada e utilização de glicose nas diferentes células do organismo (Martin & Crump, 2003).

A insulina activa as enzimas glucocinase, fosfofructocinase e piruvatocinase, essenciais para a oxidação de glicose a piruvato e lactato, para obtenção de energia (ATP). Por outro lado, a insulina promove a síntese de glicogénio no fígado e tecidos muscular e adiposo, ao induzir a actividade da enzima glicogénio-sintetase e, concomitantemente, ao diminuir a actividade da glicogénio-fosforilase (Greco & Stabenfeldt, 2007; Martin & Crump, 2003).

5.2 - Metabolismo dos lípidos

No tecido adiposo, a insulina promove a síntese de triglicéridos e inibe a sua catabolização. Com efeito, a insulina activa as enzimas piruvato-desidrogenase e acetil-CoA-carboxilase, responsáveis pela síntese de ácidos gordos a partir do precursor acetil-coenzima A (acetil-CoA). A insulina promove, ainda, o aumento dos níveis de glicerol-3-fosfato, necessários à esterificação dos ácidos gordos em triglicéridos. A insulina vai, também, estimular a actividade da lipoproteína-lipase-endotelial, enzima que se encontra no endotélio dos capilares dos tecidos extra-hepáticos, e que promove a entrada dos ácidos gordos no tecido adiposo (Greco & Stabenfeldt, 2007; Martin & Crump, 2003; Reusch et al., 2010). Por estas razões, e talvez ainda porque na ausência de insulina haja aumento da produção de lipoproteínas de muito baixo peso molecular (VLDL), os doentes diabéticos apresentam hipertrigliceridémia (Azevedo, 2006).

5.3 - Metabolismo proteico

A insulina, ao estimular a síntese proteica e inibir a sua degradação, vai promover um balanço positivo de azoto (N). As acções da insulina incluem: a inibição da síntese das enzimas hepáticas (fructose-1,6-bifosfato-aldolase, piruvato-carboxilase, fosfoenolpiruvato-carboxilase e glicose-6-fosfatase) que estão envolvidas na conversão de aminoácidos em glicose (gliconeogénese), a inibição da secreção e acção da glucagina, e o aumento da síntese de enzimas glicolíticas e sintetizadoras de glicogénio. Estas acções anti-gliconeogénicas da insulina estão entre as acções mais potentes desta hormona (Greco & Stabenfeldt, 2007).

6 - Mecanismo de acção da insulina e transporte membranário da glicose

O mecanismo, através do qual a insulina actua a nível das células-alvo, conduzindo a todos os efeitos metabólicos referidos, ainda não é totalmente conhecido. No entanto, sabe-se que praticamente todas as células dos mamíferos têm receptores de membrana específicos, com alta afinidade para a insulina (IRS). Cada receptor consiste numa grande glicoproteína transmembranar (heterotetramérica), constituída por duas subunidades α (extracelulares, locais de ligação da insulina) e duas subunidades β (transmembranares), ligadas por pontes dissulfeto (Azevedo, 2006).

Vários estudos demonstram uma actuação da insulina em três estádios ou níveis (Azevedo, 2006; Greco & Stabenfeldt, 2007; Martin & Crump, 2003). O primeiro ocorre aquando da ligação, não-covalente, da insulina às subunidades α , o que conduz à autofosforilação imediata das subunidades β e consequente activação da enzima tirosina-cinase local. A activação deste complexo receptor-enzima e substracto conduz à fosforilação e desfosforilação de uma série de proteínas e enzimas intracelulares, como as fosfatases, sintetases e cinases (segundo estadio). Esta cascata de eventos do segundo nível, conduz ao terceiro estadio, com a activação dos efectores biológicos da acção insulínica, ou seja, os transportadores de glicose e as enzimas que estão envolvidas na captação de glicose, oxidação e armazenamento da glicose, armazenamento de lípidos e síntese de proteínas (Azevedo, 2006; Greco & Stabenfeldt, 2007; Martin & Crump, 2003).

A glicose é transportada através da membrana celular, por um processo de difusão passiva, ou seja, a favor do gradiente de concentração, mediado por proteínas transportadoras específicas de glicose (GLUT). É conhecida a existência de doze tipos de GLUT, codificados no genoma humano, cada um com propriedades cinéticas, padrões de distribuição tecidual e funções únicas (Nelson & Cox, 2005).

Os transportadores de glicose do tipo 1 e 3 (GLUT-1 e GLUT-3), encontram-se difundidos por todo o organismo, e têm alta capacidade de transporte e afinidade para a glicose, sendo responsáveis pelo nível basal de glicose celular. Os GLUT-1 estão presentes nos eritrócitos, permitindo a entrada de glicose indispensável ao seu metabolismo, por difusão facilitada, a uma taxa cinquenta mil vezes superior ao que ocorreria numa taxa de difusão não catalizada por este transportador. Em conjunto com o GLUT-3 (expresso nos neurónios do cérebro), são responsáveis pelo aporte vital de glicose ao cérebro, não dependendo da insulina. Em caso de hipoglicémia, há um aumento da expressão do GLUT-1, para garantir o aporte de energia ao cérebro (Nelson & Cox, 2005).

Os GLUT-2 encontram-se nos hepatócitos, nas células- β do pâncreas e no tecido intestinal. Devido à sua alta afinidade com a glicose e modulação pela insulina, a cinética de transporte de glicose é proporcional à concentração de glicose sanguínea. Nas células- β do pâncreas têm um papel muito importante na regulação da secreção de insulina, garantido uma resposta adequada à variação da glicémia (Nelson & Cox, 2005).

Nos músculos esquelético e cardíaco e no tecido adiposo, estão presentes outro tipo de transportadores, os GLUT-4. Estes são de todos os transportadores de glicose, os que têm menor cinética, e são fortemente modulados pela insulina. Encontram-se incorporados em vesículas citoplasmáticas e a sua translocação para a membrana celular, ocorre de forma rápida, e é fortemente estimulada pelo aumento de insulina (Reusch et al., 2010).

A insulina estimula a actividade intrínseca do sistema envolvido na translocação, e pode ainda, a longo prazo, regular a síntese dos mesmos sistemas de transporte.

Desta forma, há um aumento na taxa de entrada de glicose para o interior dos miócitos (armazenada na forma de glicogénio) e dos adipócitos (convertida em triglicéridos) (Nelson & Cox, 2005).

Após a ligação da insulina, os respectivos receptores agregam-se e são rapidamente internalizados, juntamente com a insulina. Este processo pode levar a insulina até locais de acção intracelulares, nomeadamente nucleares. Após a internalização, o receptor pode ser destruído ou reciclado para a membrana celular (Nelson & Cox, 2005).

A expressão e funcionalidade destes transportadores de glicose (em particular o GLUT-2 e o GLUT-4), são muito importantes na compreensão dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DM. Por exemplo, uma alteração na expressão de GLUT-2 nas células- β pancreáticas pode estar na base da fisiopatogenia da DM por produção insuficiente de insulina (DM tipo 1). Por outro lado, uma produção insuficiente de insulina, pode ser responsável por uma mobilização insuficiente de GLUT-4, resultando na redução da taxa de entrada de glucose nos tecidos muscular e adiposo (Nelson & Cox, 2005). Como consequência, temos uma hiperglicémia prolongada e persistente após uma refeição rica em hidratos de carbono, predispondo a DM do tipo 2. Um estudo de Katz, Stenbit, Hatton, DePinho e Charron (1995) veio reforçar esta teoria, ao demonstrar que os cães obesos têm significativamente menos transportadores GLUT-4 nos tecidos muscular e adiposo, que os cães magros. Dentro do grupo dos cães obesos, os que têm resistência à insulina têm ainda menor expressão de GLUT-4 que os sensíveis à insulina. Alterações na regulação e expressão de GLUT-4 podem, então, estar envolvidas na fisiopatogenia da DM tipo 2.

7 - Diabetes mellitus em cães e gatos

7.1 - Classificação segundo o modelo humano

Em medicina humana, a classificação da DM é baseada na sua etiologia e patogénese, e assim fornece uma base racional para a identificação e diferenciação das várias formas da doença, bem como para a compreensão de questões relacionadas com o tratamento (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997). A adaptação destes critérios para a diabetes em cães e gatos, veio proporcionar um benefício semelhante aos médicos veterinários (Reusch et al., 2010).

A DM humana é dividida em: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de DM e diabetes gestacional. Os termos insulino-dependente e não insulino-dependente foram abandonados, por gerarem confusão ao classificarem o paciente diabético com base apenas no tipo de tratamento, e não na etiologia da doença. Os números romanos dos tipos de diabetes (I e II) foram substituídos pelos números árabes (1 e 2) (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997; World Health Organization, 1999).

Actualmente, ainda não há nenhum critério internacionalmente aceite para a classificação da diabetes em cães e gatos (Rand, Fleeman, Farrow, Appleton & Lederer, 2004).

Contudo, adoptando a classificação humana, cerca de 50% dos cães diabéticos são do tipo 1, enquanto que a outra metade, se encontra na categoria de outros tipos específicos (Davison, Herrtage, Steiner, Williams & Catchpole, 2003; Nelson, 2010; Reusch et al., 2010).

Em relação aos gatos diabéticos, a grande maioria (80-90%) é do tipo 2, sobrando cerca de 10-20% na categoria de outros tipos específicos (Reusch, 2010). A DM tipo 1 é muito rara no gato, enquanto a DM tipo 2 é rara no cão (Feldman & Nelson, 1996).

7.1.1 - DM tipo 1

A DM tipo 1 é a forma de diabetes mais frequente em cães. Caracteriza-se por uma destruição selectiva e irreversível das células- β do pâncreas, em indivíduos geneticamente predispostos, conduzindo a uma deficiência progressiva e, eventualmente, absoluta na secreção de insulina, ficando o paciente dependente de insulino-terapia para o controlo da glicémia (Nelson, 2010; Reusch et al., 2010). No homem, geralmente ocorre como resultado de um processo autoimune e está associado a uma predisposição genética e a factores ambientais ainda pouco definidos (Prescott, Harley & Klein, 2005; The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997).

Nos canídeos, existem estudos que demonstram que, em aproximadamente 50% dos casos, a doença resulta de um processo imuno-mediado semelhante ao que ocorre em humanos, tendo sido já identificados alguns anticorpos contra constituintes dos ilhéus de *Langerhans* (Hoening & Dawe, 1992), incluindo auto-anticorpos contra a isoforma canina 65 KDa da descarboxilase do ácido glutâmico (GAD65) e auto-anticorpos contra o antígeno-2 associado ao insulino-oma (IA-2) (Catchpole, Ristic, Fleeman & Davison, 2005; Davison et al., 2003; Davison, Weenink, Herrtage, Christie & Catchpole, 2008; Rand et al., 2004).

A taxa de progressão até se atingir um quadro de deficiência absoluta de insulina, é bastante variável nos pacientes humanos: pode ser muito rápida nas crianças e nos adolescentes, sendo designada por diabetes juvenil aguda; ou de progressão mais lenta nos adultos de meia-idade e mais velhos, sendo classificada como diabetes auto-imune latente dos adultos (LADA, *Latent Autoimmune Diabetes of Adults*). Esta última, caracteriza-se por uma destruição gradual e lenta das células- β do pâncreas, durante meses a anos, e não se encontra associada à obesidade (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997). Essa taxa de progressão ainda não foi estudada em cães. Contudo, os factores epidemiológicos aproximam-se dos relacionados com a LADA em humanos. Com efeito, este tipo de diabetes ocorre sobretudo em cães com mais de sete anos de idade e o aparecimento de sinais clínicos é insidioso, podendo levar semanas a meses (Catchpole et al., 2005; Hess, Kass & Ward, 2000a; Kimmel, Ward, Henthorn & Hess, 2002; Rand et al., 2004; Short et al., 2007).

Este tipo de DM é extremamente rara no gato (Goossens, Nelson, Feldman & Griffey, 1998; Reusch, 2010).

7.1.2 - DM tipo 2

A DM tipo 2 é uma doença heterogénea que resulta de uma combinação entre uma alteração de função das células- β e uma acção reduzida da insulina (resistência periférica à insulina). Este tipo de diabetes é raro no cão, mas é a forma mais comum no gato (80-90%) (Goossens et al., 1998; Reusch, 2010).

Os factores ambientais e os factores genéticos desempenham um papel importante no desenvolvimento deste tipo de diabetes. Os factores genéticos ainda não foram devidamente caracterizados no gato, mas a prova da sua eventual existência, é demonstrada por vários estudos realizados em gatos de raça Birmanesa, no Reino Unido, na Austrália e Nova Zelândia, nos quais a frequência da diabetes é, aproximadamente, três a quatro vezes superior à dos gatos domésticos (Lederer, Rand, Jonsson, Hughes & Morton, 2009; McCann, Simpson, Shaw, Butt & Gunn-Moore, 2007; Rand, Bobbermien, Hendrikz & Copland, 1997). No entanto, é necessário mais investigação nesse sentido, uma vez que estudos retrospectivos realizados na América do Norte demonstram que esse risco não é superior em gatos Birmaneses, quando comparado com a população felina em geral (Crenshaw & Peterson, 1996; Lund, 2011; Panciera, Thomas, Eicker & Atkins, 1990).

Os principais factores de risco são: a obesidade, o aumento da idade, o sexo masculino, a esterilização e a actividade física reduzida. A obesidade, tal como no ser humano, é sem dúvida o factor de risco mais importante (Appleton, Rand & Sunvold, 2001; Hoening, Thomaseth, Waldron & Ferguson, 2007a; Scarlett & Donoghue, 1998). É importante referir que, apesar da obesidade induzir insulino-resistência, nem todos os gatos obesos irão desenvolver diabetes. Num gato obeso, mas com células- β saudáveis e funcionais, vai haver uma resposta de adaptação à obesidade e à insulino-resistência, com o aumento de secreção de insulina, de forma a manter a tolerância normal à glicose. No entanto, uma alteração de função nas células- β , pode conduzir a uma redução na tolerância à glucose e levar, eventualmente, a DM tipo 2. Numa fase inicial de uma alteração de função das células- β , vai haver uma redução muito significativa da 1ª fase da secreção de insulina, enquanto a 2ª fase encontra-se retardada e, muitas vezes, exagerada, o que explica alguns pacientes poderem apresentar hiperinsulinémia e hiperglicémia. Os sinais clínicos da diabetes surgem quando a capacidade de secreção de insulina se encontra reduzida em 80 a 90% (Feldman & Nelson, 1996; Reusch et al., 2010).

Os factores responsáveis pela diminuição da secreção de insulina e evolução para um quadro de DM ainda não são exactamente conhecidos. Contudo, algumas hipóteses propostas são: a deposição de substância amilóide (amiloidose), a glicotoxicidade e a lipotoxicidade (Reusch et al., 2010).

A substância amilóide deriva da amilina (ou polipéptido amilóide dos ilhéus, IAPP), hormona produzida e secretada pelas células- β do pâncreas, em conjunto com a insulina (numa proporção de 1:100) (Adeghate & Kalász, 2011). Os felinos (assim como os humanos e outros primatas) são uma das poucas espécies, onde a sequência de aminoácidos da amilina tende a dobrar-se em estruturas tipo folhas β pregueadas, que depois se depositam como substância amilóide nos ilhéus (Nelson & Cox, 2005). Num quadro de insulino-resistência, ocorre uma hipersecreção de amilina, seguida de um aumento na deposição de substância amilóide, o que vai contribuir para a perda de células- β . A deposição de substância amilóide ocorre em 65 a 90% dos gatos com DM (Reusch, 2010). No entanto, é também frequente em gatos não diabéticos de idade mais avançada (O'Brien, 2002; Yano, Hayden & Johnson, 1981a e 1981b). Apesar dos numerosos estudos já realizados, ainda não se conseguiu atribuir à IAPP, um papel fisiológico exacto e, minimamente, convincente. Com efeito, continua por demonstrar se a deposição de substância amilóide contribui para a patogenia da diabetes, ou se é uma mera consequência da doença.

A glicotoxicidade consiste no conceito de decréscimo da secreção de insulina, por via da hiperglicémia crónica. Com efeito, vários estudos experimentais realizados em gatos saudáveis, demonstraram que uma hiperglicémia permanente induzida, funciona como um potente supressor da secreção de insulina (Dohan & Lukens, 1948; Link & Rand, 1996; Zini et al., 2009). Numa fase inicial, essa supressão é reversível, mas com o passar do tempo as lesões celulares adquirem um carácter permanente (Nelson, Griffey, Feldman & Ford, 1999). A lipotoxicidade refere-se aos efeitos deletérios de níveis elevados de ácidos gordos sobre as células- β . Ainda não existem estudos suficientes que demonstrem, com evidência, os danos ocasionados nas células- β , tal como existem para a glicotoxicidade. Contudo, pode-se afirmar que a hiperlipidémia tem um efeito deletério, num contexto de hiperglicémia concomitante (Poitout & Robertson, 2002; Zini et al., 2009).

Estes conceitos de glicotoxicidade e lipotoxicidade são muito importantes, uma vez que o tratamento imediato da diabetes em gatos, pode reverter os efeitos negativos da glicose e aumentar a possibilidade de remissão (Nelson et al., 1999).

7.1.3 - Outros tipos específicos de DM

Na espécie canídea, em cerca de 50% dos indivíduos, a diabetes é secundária a pancreatite recorrente ou crónica, a outras doenças endócrinas, tais como o hiperadrenocorticismismo e a acromegália, ou por causa iatrogénica, ou seja, induzida por terapêuticas crónicas ou exageradas com corticosteróides e progestagénios. Contudo, uma vez que a grande maioria dos cães não desenvolve uma diabetes clínica apenas com terapêutica crónica de corticosteróides ou com *Cushing* espontâneo, pode-se afirmar que é necessário haver uma diminuição na capacidade funcional das células- β , resultante de processos imunológicos ou de pancreatite crónica (Nelson, 2010).

Os canídeos fêmeas de idade mais avançada podem desenvolver, ocasionalmente, diabetes associada ao diestro ou à gestação (também designada por DM gestacional), eventualmente devido à acção antagonónica da progesterona sobre a insulina (Feldman & Nelson, 1996).

Relativamente à espécie felídea, cerca de 10 a 20% dos pacientes diabéticos estão na categoria de outros tipos específicos de diabetes, a qual inclui os casos descritos de DM secundária a destruição pancreática por neoplasia pancreática ou por pancreatite grave e recorrente (Mooney, Rand & Fleeman, 2004; Reusch, 2010). A DM secundária pode, também, resultar de um conjunto de doenças endócrinas, tais como hipercortisolismo e hipersomatotropismo (acromegália); ou da administração de certos fármacos, como os glucocorticóides e os progestagénios (acetato de megestrol), fármacos que antagonizam a acção da insulina e causam exaustão da função pancreática. Aproximadamente 80% dos gatos com hipercortisolismo e 100% dos gatos com hipersomatotropismo são diabéticos, o que revela a potente acção diabetogénica dos glucocorticóides e da hormona do crescimento (GH) (Rand et al., 2004; Reusch, 2010).

A diabetes gestacional tem muito pouca relevância em felinos (Reusch, 2010).

7.1.4 - DM de transição

Pode-se ainda falar de um outro tipo de diabetes que é, praticamente, exclusiva da espécie felina: a DM transitória. Os gatos diabéticos, em tratamento com insulina ou hipoglicemiantes orais podem, de forma gradual ou súbita, entrar em remissão diabética, ocorrendo uma resolução espontânea da diabetes (Reusch, 2010). O mecanismo ainda não é bem conhecido, mas poderá estar associado ao desaparecimento de algum antagonista da insulina. Segundo Nelson e seus colaboradores (1999), os felinos com DM de transição estão numa fase subclínica da doença, que poderá se tornar clínica quando o pâncreas é exposto a fármacos ou a doenças antagonistas da insulina, principalmente a glucocorticóides, a acetato de megestrol e a pancreatite crónica. Ao contrário dos gatos saudáveis, os gatos com DM de transição têm algumas alterações histológicas nos ilhéus (amiloidose, degeneração vascular) e uma redução significativa da quantidade de células β , o que vai prejudicar a capacidade de compensar o antagonismo à insulina e a intolerância aos hidratos de carbono (Nelson, 2006). A remissão diabética ocorre em cerca de 20% dos gatos diabéticos, geralmente entre 1 a 4 meses (Feldman & Nelson, 1996) após o diagnóstico e início do tratamento adequado, e quando mantido um bom controlo da glicémia (Feldman & Nelson, 1996; Nelson et al., 1999; Rand & Marshall, 2004).

7.2 - Incidência e epidemiologia

A DM é uma das doenças endócrinas mais frequentes em cães e gatos e a sua prevalência está a aumentar. A incidência de DM no cão varia entre 1 em 100 até 1 em 500 (Nelson, 2010).

Nos gatos é a segunda doença endócrina mais frequente, com uma incidência estimada de 0,5% (1 em 200-250) (Reusch, 2010). Um estudo recente, realizado numa amostra da população felina do Reino Unido, revelou uma prevalência de 0,43% (1 em 230) (McCann et al., 2007).

A DM é uma doença que ocorre tipicamente em canídeos e felídeos adultos, de meia-idade a geriátricos; afecta sobretudo os canídeos fêmeas inteiras e os felídeos machos castrados (Feldman & Nelson, 1996; Lund, 2011; Nelson, 2010; Reusch, 2010).

A obesidade ou excesso de peso é, a par com o aumento da idade, um dos principais factores de risco para o desenvolvimento da DM, especialmente na espécie felídea (Mooney et al., 2004; Reusch et al., 2010).

7.3 - Sinais clínicos e exame físico

Os sinais clínicos clássicos da diabetes são a poliúria (PU), a polidipsia (PD), a polifagia (PF) e a perda de peso. A letargia e a menor interacção com os donos, bem como a diminuição ou mesmo o abandono do comportamento de lambedura e higiene, nos gatos, e o desenvolvimento de uma pelagem seca, opaca e sem brilho, são outros sinais adicionais também frequentes (Feldman & Nelson, 1996; Reusch et al., 2010).

O exame físico de um animal com DM não complicada, geralmente não revela nenhuma alteração em particular. Para além da obesidade, que é comum a muitos animais diabéticos, geralmente estão em boa condição física. Um gato com diabetes mas sem tratamento, a médio-longo prazo, pode perder peso, mas raramente torna-se caquético, excepto se estiver presente outra doença, como, por exemplo, hipertiroidismo (Nelson, 2006).

O exame físico pode revelar hepatomegália, cataratas no cão e neuropatia periférica no gato. Esta última, manifesta-se por fraqueza dos membros posteriores, dificuldade em saltar e postura plantígrada. Muito raramente afecta os membros anteriores. Muitas vezes, quer por negligência ou subestimação dos outros sinais mais característicos, a dificuldade em andar e saltar ou a cegueira súbita são o estímulo iatrogénico que conduz os donos à consulta (Nelson, 2010; Reusch, 2010).

Os indivíduos com outra doença concomitante ou subjacente, como por exemplo, pancreatite, hiperadrenocorticismismo ou acromegália, podem manifestar sinais clínicos adicionais ou exarcebados (Nelson, 2010; Rand & Marshall, 2004).

Um paciente com DM não complicada, mas cujos sinais clínicos passam despercebidos, está em risco de desenvolver um quadro de DM complicada (cetoacidose diabética ou síndrome hiperosmolar não cetónica). Com o agravamento da situação metabólica, evidenciam letargia, anorexia, diminuição da ingestão de água, vômito, desidratação e dor abdominal (Nichols & Crenshaw, 1995).

A icterícia é um sinal frequente em pacientes com cetoacidose diabética, devido a uma lipídose hepática acentuada, pancreatite ou neoplasia pancreática que causam colestase extra-hepática (Kerr, 2002; Meyer & Harvey, 1998; Reusch, 2010).

7.4 - Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico da DM é baseado nos sinais clínicos característicos, bem como, numa hiperglicémia e glicosúria persistentes (Nelson, 2010; Reusch, 2010).

Não existe nenhum limiar específico para a concentração de glucose sérica, acima do qual se possa considerar o animal diabético. No entanto, a maioria dos felinos só apresenta diabetes quando as concentrações de glucose sérica excedem a capacidade de reabsorção renal (aproximadamente 15 mmol/L ou 270 mg/dL), uma vez que, habitualmente, é apenas nesta fase da doença que os sinais (PU, PD, PF e perda de peso) se tornam visíveis.

A glicosúria, por si só, não é suficiente para o diagnóstico da diabetes, uma vez que também está presente em casos de defeitos nos túbulos renais, no stress e na administração de certos fármacos (Gough, 2007; Reusch et al., 2010).

A espécie felina é altamente susceptível a sofrer de hiperglicémia induzida pelo stress (hiperglicémia transitória), o que pode ser bastante difícil de diferenciar da hiperglicémia diabética. O aumento da glicémia por acção do stress é, geralmente, ligeiro a moderado (média de 10,3 mmol/L ou 185 mg/dL) e não acompanhado por glicosúria (Nelson, 2006). No entanto, podem ocorrer concentrações da glucose sérica superiores a 15 mmol/L (270 mg/dL), acompanhada por glicosúria (Laluha, Gerber, Lalahová, Boretti & Reusch, 2004; Rand, Kinnaird, Baglioni, Blackshaw & Priest, 2002). A hiperglicémia induzida por stress pode ser identificada através de medições repetidas da glucose sérica e demonstração de níveis de glicémia normais. Contudo, alguns gatos podem estar permanentemente sob stress, durante o período de internamento, mantendo os valores de glicémia constantemente elevados. Se o médico estiver em dúvida, o gato pode ser enviado para casa, acompanhado de instruções detalhadas para o proprietário monitorizar a glicosúria do seu animal, num ambiente familiar e livre de stress (Feldman & Nelson, 1996; Rand & Marshall, 2004).

A medição da fructosamina sérica é um método de diagnóstico alternativo, que funciona como um bom marcador para a detecção de hiperglicémia persistente e para diferenciar dos casos transitórios de hiperglicémia por stress (Bennett, 2002; Crenshaw, Peterson, Heeb, Moroff & Nichols, 1996; Greco, 2001; Lutz, Rand & Ryan, 1995). É também muito útil na monitorização do controlo glicémico num animal diabético sob tratamento (Reusch et al., 2010). A fructosamina é um produto da reacção irreversível entre a glucose e os grupos amino das proteínas plasmáticas (Bennett, 2002). Com base no tempo de vida das proteínas plasmáticas, assume-se que a concentração da fructosamina reflecte a concentração média da glucose sérica das últimas 1-3 semanas (Loste & Marca, 2000; Loste, Marca, Pérez & Unzueta, 2001; Marca, Loste & Ramos, 2000; Nelson, 2004; Schaer, 2008a e 2008b).

Em gatos com hiperglicemia por stress, a medição da fructosamina geralmente encontra-se normal, uma vez que não é afectada por aumentos de glicémia a curto prazo (Crenshaw et al., 1996; Lutz et al. 1995; Reusch, Liehs, Hoyer & Vochezer, 1993).

No entanto, a medição da fructosamina sérica não deve ser considerada um parâmetro infalível, uma vez que estudos demonstram que os gatos com diabetes muito recente (menos de 5 dias) ou ligeira (glicémia de 16,6 mmol/L ou 300 mg/dL), podem apresentar valores de fructosamina normais ou no limite superior da normalidade (Elliott, Nelson, Reusch, Feldman & Neal, 1999; Link & Rand, 2008).

A presença de uma qualquer doença concomitante, pode contribuir ou exacerbar a resistência à insulina e prejudicar o sucesso do tratamento (Graves, 2010; Hess, 2010). Desta forma, devem ser sempre realizados de forma rotineira os seguintes exames: hemograma, painel bioquímico sérico, urianálise e urocultura (Reusch et al., 2010).

Nelson (2006) refere ainda que a concentração da tiroxina sérica também deve fazer parte da rotina de avaliação diagnóstica em qualquer gato diabético, bem como a realização de uma ecografia abdominal.

O hemograma de um animal com diabetes não complicada está, geralmente, normal. No entanto, pode estar presente uma anemia ligeira e um leucograma de stress, com aumento dos neutrófilos segmentados e linfopenia; ou, em caso de pancreatite ou infecção, pode ocorrer uma leucocitose por neutrofilia, com a presença de neutrófilos tóxicos (Nelson, 2010, Reusch, 2010).

O perfil bioquímico sérico, para além da já referida hiperglicémia, pode ainda revelar hipercolesterolemia (até duas vezes o limite superior do normal), hipertrigliceridémia (ligeira a moderada), aumento da fosfatase alcalina sérica (FAS) (até três vezes o limite superior do normal) e aumento da alanina aminotransferase (ALT) (até cinco vezes o limite superior do normal) (Nelson, 2010).

Na urianálise, para além da glicosúria já mencionada, a grande maioria dos casos apresenta uma densidade urinária superior a 1,020 ou superior a 1,025 e podem estar presentes corpos cetónicos esporádicos, mesmo em casos de diabetes não complicada (Monroe, 2009; Nelson, 2010). Aproximadamente metade dos gatos diabéticos tem proteinúria ligeira a moderada, com um rácio proteína/creatinina urinário (UPC) inferior a 2,0 (Reusch, 2010).

A infecção do tracto urinário (ITU) é bastante frequente em animais com diabetes, e uma vez que, em alguns casos, o animal não apresenta sinais clínicos indicativos e o exame do sedimento da urina não revela a presença de células inflamatórias, a urocultura deve ser sempre realizada em animais diabéticos (Nelson, 2004). A presença de hematúria, piúria e bacteriúria encontra-se fortemente correlacionada com uma urocultura positiva (Feldman & Nelson, 1996).

Três estudos retrospectivos recentes sobre a prevalência de ITU em gatos diabéticos, demonstraram a presença de ITU, em 12%, 12,8% e 13,2% de gatos diabéticos, sendo a *Echerichia coli* a bactéria mais isolada (em 67% dos casos) (Bailiff et al., 2006; Bailiff et al., 2008; Mayer-Roenne, Goldstein & Erb, 2007). Existem casos descritos, embora esporadicamente, de animais diabéticos com ITU por *Candida spp.* (sendo a *Candida albicans* a mais isolada), resistente ao tratamento com agentes anti-fúngicos orais, mas com excelente resposta aquando da administração intravesicular de soluções anti-fúngicas (Jin & Lin, 2005; Pressler, Vaden, Lane, Cowgill & Dye, 2003; Toll, Ashe & Trepanier, 2003). Em casos de animais com suspeita de hiperadrenocorticism (HAC) ou com acromegália, os procedimentos de diagnóstico específicos devem ser adiados, até se conseguir uma boa estabilização do animal com insulinoaterapia (Reusch et al., 2010).

7.5 - Tratamento

O tratamento desta doença é complexo, multidisciplinar e depende da implementação efectiva das diferentes estratégias terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas disponíveis.

7.5.1 - Objectivos do tratamento

Os objectivos principais do tratamento da DM são: a eliminação dos sinais clínicos, atingir ou manter um peso adequado e evitar as complicações resultantes da doença e do seu tratamento a curto prazo (hipoglicémia e cetoacidose) e a longo prazo (crónicas), permitindo, desta forma, uma boa qualidade de vida. Para garantir o sucesso do tratamento, é fundamental a dedicação e colaboração conjunta do veterinário e dos donos do animal.

O tratamento deve seguir um protocolo rigoroso, mas facilmente compreensível. Uma vez que pode ser bastante complicado para os donos tratarem do seu animal, o médico veterinário tem um papel fundamental para garantir um bom esclarecimento dos donos, sobre as características da doença e na demonstração de aspectos técnicos relevantes, bem como assegurar um rápido e seguro suporte médico sempre que necessário. O tratamento envolve insulinoaterapia, eventualmente agentes hipoglicemiantes orais, dietas específicas para animais diabéticos, redução do peso nos animais com excesso de peso, remoção de qualquer fármaco diabetogénico e controlo de outras doenças endócrinas, neoplásicas, infecciosas e/ou inflamatórias concomitantes (Feldman & Nelson, 1996).

Apesar do principal objectivo ser a normalização dos valores de glicémia, o médico veterinário deve ter a preocupação e estar preparado para que o animal não desenvolva hipoglicémia. A hipoglicémia é uma complicação muito grave e potencialmente fatal, e mais provável de ocorrer em casos de insulinoaterapia intensiva. Desta forma, é crucial que o clínico responsável faça o balanço entre os benefícios de um controlo rigoroso da glicémia, com uma terapêutica mais agressiva, e o risco de hipoglicémia (Nelson, 2006).

Em gatos diabéticos, a decisão inicial entre insulinoterapia ou fármacos hipoglicemiantes orais é baseada na gravidade dos sinais clínicos, na presença ou ausência de cetoacidose, no estado de saúde geral do animal e na *compliance* do proprietário (Nelson, 2006).

7.5.2 - Insulinoterapia

7.5.2.1 - Preparações de insulina e classes de insulina

Actualmente, a maioria das insulinas disponíveis no mercado são formas monocomponentes, de origem animal (insulina bovina e suína) ou produzidas por tecnologia ADN recombinante (análogos da insulina humana), com elevado grau de pureza e, consequentemente, baixa antigenicidade. A insulina de origem animal pode ser: mista, com uma combinação de aproximadamente 90% origem bovina e 10% origem suína; ou monoespecífica, 100% bovina ou 100% suína.

As preparações comerciais de insulina, independentemente da sua origem, estão disponíveis em várias formulações físico-químicas e são classificadas em três categorias, em função da velocidade, da duração e da intensidade de acção, após a sua administração parenteral. Desta forma, a insulina pode ter uma acção rápida, intermédia ou longa (Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006).

É importante referir, que dentro de uma população de animais diabéticos, a resposta individual a cada preparação pode variar bastante, dependendo de diversas condições de idiosincrasia e morbilidade (Andrade & Marco, 2006).

A solubilidade da insulina é determinada, principalmente, pelo estado físico (amorfo ou cristalino, tamanho dos cristais), conteúdo de zinco, associação com proteínas e pela natureza do tampão. Assim, a insulina solúvel (cristalina, transparente) em pH neutro, designada por Regular ou Neutra (Actrapid®, Isuhuman Rapid®, Humulin Regular®), é a mais rapidamente absorvida e metabolizada (menor duração de acção, 4-6 h) quando injectada por via subcutânea (SC) e com acção em 30 minutos. Apenas a insulina solúvel pode ser administrada por via endovenosa (EV) ou, como alternativa, a via intramuscular (IM) (Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006).

Todas as outras formas de insulina, manipuladas com o intuito de alterar o período de acção, encontram-se na forma de suspensões turvas em pH neutro (precipitações), com protamina em tampão de fosfato e/ou com concentrações variáveis de zinco em tampão de acetato. As suspensões de insulina combinadas com protamina recorrem à insolubilidade relativa da combinação insulina, zinco e protamina, para retardar a absorção do local de administração. Este grupo inclui a NPH, de acção intermédia, e a PZI, de acção longa. A insulina NPH (N de neutra, P de protamina e H de *Hagedorn*, médico responsável pelo laboratório que desenvolveu esta preparação), também conhecida como isofânica, é sem dúvida a mais utilizada em clínica humana e veterinária.

O Dr. *Hagedorn* também foi responsável pela criação do complexo insulina-zinco-protamina (PZI), em 1936, que tem grande eficácia em gatos diabéticos (Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006; Nelson, Henley & Cole, 2009).

As suspensões de insulina e zinco aproveitam a insolubilidade relativa da insulina combinada com o zinco em tampão acetato, para retardar a absorção a partir do local de injeção (Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006).

Nas suspensões amorfas (insulina Semilenta) as partículas são pequenas, solúveis e a absorção é mais rápida, quando comparada com as suspensões cristalizadas (insulina Ultralenta), em que as partículas/cristais são maiores e a duração da acção mais prolongada. A insulina Lenta resulta de uma combinação das suspensões amorfa e cristalina (aproximadamente, 70% de Ultralenta e 30% Semilenta), obtendo-se uma mistura estável, cuja absorção e tempo de acção são intermediários (muito semelhante aos da insulina NPH). As suspensões de insulina não podem ser administradas por via endovenosa, sob o risco de provocarem reacções anafiláticas e falha orgânica múltipla (Azevedo, 2006).

A maioria das formulações disponíveis no mercado, destinada originalmente a pacientes diabéticos humanos, encontra-se na concentração de 100 UI/ml. Uma boa alternativa, preparada exclusivamente para cães e gatos diabéticos, é a Caninsulin® (Vetsulin®). Esta é uma insulina de origem suína, de preparação Lenta, cuja diluição de 40 UI/ml é bem mais prática e apropriada a animais de pequeno porte (Andrade & Marco, 2006).

Ao longo dos últimos anos, foram introduzidos no mercado formas análogas da insulina, com o objectivo de manipular o seu tempo de absorção e de acção. Estes análogos da insulina, são desenvolvidos a partir de substituições nas posições e composição dos aminoácidos que compõem a porção carboxil-terminal da cadeia B da insulina humana. Esta manipulação genética ou bioquímica permite manter a actividade biológica da insulina, uma vez que apenas uma pequena parte da molécula de insulina, é responsável pela activação do receptor específico. Actualmente, encontram-se disponíveis no mercado, obtidos por tecnologia ADN recombinante, os análogos de curta acção (a Lispro, a Aspart e a Glulisine) e, mais recentes, os análogos de longa acção (a Glargina e a Detemir) (Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006; Werner & Chantelau, 2011).

A insulina Lispro (Humalog®) foi a primeira insulina, geneticamente modificada, a ter aprovação para uso clínico, em 1996. Resultou da inversão da posição de dois aminoácidos perto do terminal da cadeia B: a prolina da posição B28 da insulina normal trocou de posição com a lisina B29, daí o nome comercial Lis(28)Pro(29). Esta nova formulação, comparada com a insulina nativa, apresenta uma muito menor tendência para formar hexâmeros, maior facilidade em formar monómeros (menor grau de auto-associação, diminuindo o seu tempo de semi-vida), menor avidéz na ligação ao zinco presente nas soluções e, consequentemente uma acção farmacodinâmica mais rápida que a da insulina Regular.

A absorção é mais rápida, com acção máxima (pico) uma hora após a administração. A sua duração de acção não ultrapassa as 3-4 horas, mesmo com aumentos da dose. Desta forma, veio trazer como benefícios, um menor risco de desenvolvimento de hipoglicémia, uma melhor regulação da glicémia em pacientes humanos e, até ao momento, tem se mostrado segura, sem evidências de imunogenicidade e boa tolerância ao fármaco. O homem diabético em regime de insulinoterapia intensivo, considera-a mais cómoda, uma vez que basta injectá-la 15 minutos antes da refeição (Campbell, Campbell & White, 1996; Werner & Chantelau, 2011; Wilde & McTavish, 1997).

A insulina Aspart (NovoRapid®) foi o segundo análogo da insulina, obtido por engenharia genética, a ser autorizado clinicamente, em 2000. Resultou da substituição da prolina da cadeia B na posição 28, por um ácido aspártico. Esta simples substituição, permitiu diminuir a interacção normal entre a prolina B28 e a glicina B23, o que inibiu a autoagregação e, assim, permitiu a passagem rápida da insulina do local de injeção para a corrente sanguínea. O seu início de acção é de 10 a 20 minutos, atinge a concentração máxima (pico) em 1 hora, e tem uma duração média de 3 a 5 horas. As suas características clínicas são muito semelhantes às da Lispro, sendo também utilizada em regimes de terapia intensivo (injecções múltiplas), em bombas de infusão ou misturadas a insulinas basais de acção intermédia, como a NPH (Lindholm & Jacobsen, 2001; Owens & Vora, 2006). Desenvolveu-se, ainda, uma variante da Aspart, a Aspart B10. Esta derivou da troca da histidina na posição B10 por um ácido aspártico. Esta alteração aumenta a actividade mitogénica, estimula a autofosforilação dos receptores IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), aumenta a síntese de ADN e leva à proliferação das células do endotélio da aorta, bem como, contribui para a mitose das células- β do pâncreas (Hirsh, 2005).

O mais recente análogo da insulina, ainda não disponível no mercado, é a Glulisine (Apidra®). Esta é elaborada através da substituição da lisina por asparagina, perto do terminal-N da cadeia B, e pela substituição do ácido glutâmico pela lisina, próximo do terminal-C. Os ensaios experimentais realizados, demonstram propriedades semelhantes à Lispro e à Aspart, no entanto, com benefícios a nível celular, associados a uma maior sobrevivência das células- β (Becker & Frick, 2008).

Os análogos da insulina de longa acção incluem: a Glargina e a Detemir. A Glargina (Lantus®), aprovada em 2000, deriva de uma substituição da asparagina pela glicina na posição A21, prolongamento da cadeia B por adição de 2 moléculas de arginina na porção terminal-C e a adição de zinco. O seu principal efeito é o aumento do ponto isoeléctrico da molécula de 5,4 para 7,0. Estas alterações vieram amplificar o grau de agregação e retardar a sua libertação em pH neutro: ao ser administrada por via SC, a alteração do pH faz essa molécula precipitar, permitindo uma reserva do fármaco detectável até 24 horas depois da administração (Werner & Chantelau, 2011).

Desta forma, possui uma actividade muito prolongada, sem pico de acção, e apresenta uma pequena variabilidade diária, com actividade relativamente estável e reduzida afinidade aos receptores de insulina (50-60%, em comparação à insulina Regular) (Wang, Carabino & Vergara, 2003; Werner & Chantelau, 2011). Os ensaios clínicos demonstram uma maior eficácia, com um bom controlo da glicémia e menor risco de hipoglicémia nocturna, em comparação com a insulina NPH. Para além disso, tem sido observada uma taxa de remissão superior em gatos tratados com Glargina do que com outros tipos de insulina (Marshall, Rand & Morton, 2009). A sua maior desvantagem, é não poder ser misturada com outros tipos de insulina na mesma seringa (Duckworth & Davis, 2007).

A insulina Detemir (Levemir®), tem uma acção prolongada, devido à adição de um ácido gordo saturado à molécula de insulina original, o que lhe permite ligar-se, reversivelmente, à albumina no local de aplicação. Esta alteração, vai atrasar a sua absorção e prolongar a duração de acção (>24 horas). Este análogo da insulina promove a redução da glicémia, de forma mais lenta (dose-dependente), e confere menor flutuação dos níveis de glicémia, diminuído assim o risco de crises hipoglicémicas. Em comparação com a NPH, conduz a um menor ganho de peso e, eventualmente, a um melhor controlo glicémico, quando combinada a insulinas de acção rápida (Szypowska, Golicki, Groele & Pańkowska, 2011).

7.5.2.2 - Insulinoterapia em cães e gatos diabéticos

Em medicina veterinária, as preparações de insulina mais frequentemente utilizadas são as mistas (bovina e suína), devido ao seu baixo custo e eficácia comprovada (Andrade & Marco, 2006; Feldman & Nelson, 1996; Poppl et al., 2006). No entanto, já são notórias algumas mudanças neste panorama, com a insulina de origem humana a ocupar um papel cada vez mais importante no mercado e a desviar a atenção da indústria farmacêutica nessa direcção (Andrade & Marco, 2006).

Em cães com diabetes não complicada, inicialmente, é recomendado o uso de insulina de acção intermédia, a NPH ou Lenta, na dose de 0,25 a 0,5 UI/Kg, uma ou duas vezes ao dia (Nelson, 2010; Reusch et al., 2010). Alguns autores recomendam iniciar a insulinoterapia com doses de 0,25 UI/Kg uma vez que a grande maioria dos cães diabéticos vai necessitar de duas administrações diárias, para garantir um bom controlo da glicémia. Com efeito, diversos estudos demonstram que é mais fácil e rápido garantir um bom controlo glicémico, com menor probabilidade de ocorrer hipoglicémia e efeito *Somogyi* (hiperglicémia induzida pela insulina), quando a insulinoterapia é iniciada em doses mais baixas e repartidas em duas administrações diárias, ao contrário do que ocorre quando se inicia a insulinoterapia em doses mais altas e únicas (Hess & Ward, 2000; Monroe et al., 2005). Uma vez que os cães diabéticos requerem alguns dias para equilibrar as alterações na dose ou tipo de insulina, é importante que um cão recém diagnosticado com DM, seja internado por um período máximo de 24 a 48 horas (Nelson, 2006).

Desta forma, com o animal devidamente vigiado, pode-se iniciar a insulino-terapia, avaliar a sua resposta e fazer eventuais correcções. Durante o período de internamento, o valor da glicémia deve ser medido aquando da administração de insulina, às 8h e às 20h, bem como, em intervalos regulares de 2 ou 3 horas durante 12 horas ou, idealmente, durante as 24 horas do dia. O objectivo deste controlo rigoroso, é poder actuar atempadamente, diminuindo a dose de insulina, caso a glicémia diminua muito rapidamente ou desça abaixo de 80 mg/dL, como ocorre nos animais muito sensíveis à acção insulina. Se ocorrer hipoglicémia, a dose de insulina deve ser diminuída em cerca de 25% e realizada outra curva de glicémia no dia seguinte (Cook, 2007; Feldman & Nelson, 1996).

Nos cães que permanecem com hiperglicémia durante esses dois dias de internamento, não se deve fazer qualquer correcção na dose de insulina administrada, uma vez que o objectivo principal, não é atingir logo um total controlo glicémico, mas sim corrigir as alterações metabólicas induzidas pela doença, permitir que o animal se adapte à introdução da insulina e de um correcto manejo alimentar, bem como ensinar e sensibilizar o proprietário à nova situação do seu animal. As correcções na insulino-terapia, devem ser introduzidas nas avaliações seguintes, com uma periodicidade semanal, até que se estabeleça um adequado e eficaz protocolo de insulino-terapia. O dono deve ser devidamente informado de que, até que se indentifique um protocolo apropriado de tratamento com insulina, pode demorar cerca de um mês, caso não haja outras doenças subjacentes (Reusch et al., 2010).

Na espécie felina, é recomendado iniciar o tratamento com insulina Lenta ou Glargina. A insulina PZI também pode ser uma boa primeira escolha, no entanto esta preparação é difícil de obter em muitos países. A dose inicial em gatos com peso inferior a 4 Kg é de 1 UI/gato, duas vezes ao dia, e em gatos com mais de 4 Kg, habitualmente é de 1,5-2,0 UI/gato, duas vezes ao dia. Os gatos que na altura do diagnóstico apresentam uma glicémia inferior a 20 mmol/L (360 mg/dl), não se deve administrar mais de 1 UI/gato, duas vezes ao dia, independentemente do seu peso corporal (Mooney et al., 2004; Rand & Marshall, 2004; Reusch, 2010).

Em situações de cetoacidose diabética (CAD) em cães e gatos, é recomendado o uso de doses baixas de insulina Regular, a fim de evitar os efeitos deletérios de uma insulino-terapia mais agressiva, que muitas vezes conduz a quadros de hipoglicémia, hipocaliémia, hipofosfatémia, acidose láctica e desequilíbrio osmótico, com consequente edema cerebral. Assim, em casos de DM complicada, os protocolos mais adequados são:

(1) Infusão contínua lenta, por via EV, de insulina Regular, na dose de 2,2 UI/Kg nos cães ou de 1,1 UI/Kg nos gatos, durante 24 horas (0,09 UI/Kg/hora nos cães ou 0,05 UI/Kg/hora nos gatos), diluída em 250 ml de solução salina (NaCl) a 0,9%, e administrada a uma taxa inicial de 10 ml/hora, até que a concentração de glicose seja menor ou igual a 250 mg/dL. De seguida, reduz-se a velocidade para 5 a 7 ml/h, até que se atinja uma glicémia de 100 mg/dL e o animal comece a alimentar-se espontaneamente (Greco, 2004; Macintire, 1993);

(2) Uma dose inicial de 0,2 UI/Kg de insulina Regular, por via IM, seguida de 0,1 UI/Kg, por via IM, a cada hora, até à normalização dos valores de glicémia (≤ 250 mg/dL), após a qual se administra 0,1 a 0,4 UI/Kg, por via SC, a cada 6 ou 8 horas (Andrade & Marco, 2006; Church, 2008; Greco, 2004).

7.5.3 - Agentes hipoglicemiantes orais

Os agentes hipoglicemiantes orais foram descobertos acidentalmente, em 1942, quando se constatou que algumas sulfonamidas, administradas em pacientes humanos com febre tifóide, induziam o aparecimento de sintomas de hipoglicémia. Com base nestas evidências, Loubatières, em 1946, demonstrou que as sulfonamidas não tinham o mesmo efeito hipoglicemiante em cães submetidos a pancreatectomia (Azevedo, 2006). Desta forma, concluiu que a acção das sulfonamidas resultava de um efeito estimulador na secreção de insulina pelo pâncreas. Assim, na teoria, os agentes hipoglicemiantes orais deveriam ser eficazes no tratamento da DM tipo 2 em gatos, ou seja, nos casos em que o pâncreas ainda apresenta uma reserva funcional para a secreção de insulina (Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006; Nelson, 2006).

Actualmente, estão disponíveis sete classes distintas destes fármacos. Destas, cinco estão aprovadas para o tratamento da DM tipo 2 em seres humanos: as sulfonilureias, as meglitinidas, as biguanidas, as tiazolidinedionas e os inibidores das α -glicosidases. As outras duas classes ainda estão sob investigação (Azevedo, 2006).

Em gatos diabéticos, apenas as sulfonilureias (em particular a glipizida) demonstraram ter alguma eficácia, eventualmente por serem as mais estudadas. As outras classes ainda não foram devidamente investigadas (meglitinidas, tiazolidinedionas), ou demonstraram apenas uma eficácia limitada (biguanidas, inibidores das α -glicosidases).

A administração oral destes agentes pode ser utilizado em combinação com a insulino-terapia ou como agente terapêutico único. Caso seja usado como agente único, é fundamental garantir que o animal não tenha nenhuma doença grave concomitante, tenha um peso corporal normal e mantenha o apetite (Andrade & Marco, 2006). A administração pela via oral e a boa palatibilidade destes agentes, em detrimento da administração por via SC da insulina, veio salvar muitos gatos, cujos donos já tinham decidido pela eutanásia, por rejeitarem o tratamento com insulina (Church, 2008).

7.5.3.1 - Sulfonilureias

As sulfonilureias dividem-se em dois grupos: as de primeira geração (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida e clorpropamida) e as de segunda geração (glipizida, glibenclamida ou gliburida, gliclazida, glimepirida), sendo estas últimas bastante mais potentes e com menos efeitos secundários (Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006).

As sulfonilureias apresentam espectros de acção muito similares, diferindo principalmente nas suas características farmacocinéticas. Apesar de existirem pequenas diferenças na taxa de absorção das diferentes sulfonilureias, são todas efectivamente absorvidas a partir do tracto digestivo. No entanto, para se atingir uma concentração plasmática óptima, estes fármacos devem ser ingeridos 15 a 30 minutos antes das refeições (Azevedo, 2006).

No sangue, cerca de 90 a 99% liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (a ligação é iónica, menos forte, nas sulfonilureias de 1ª geração e não-iónica, mais forte, nas sulfonilureias de 2ª geração). O volume de distribuição da maioria das sulfonilureias é de, aproximadamente, 0,2 L/Kg. Todas as sulfonilureias são metabolizadas pelo fígado, sendo os metabolitos resultantes excretados pela urina. Da biotransformação resultam metabolitos menos activos ou inactivos. A única excepção é a acetohexamida, que é convertida num metabolito mais activo, a hidroxihexamida (Azevedo, 2006).

O metabolismo da clorpropamida é incompleto, sendo 20% do fármaco excretado na urina na forma intacta, isto é, *in natura*. Desta forma, deve-se ter especial cuidado na sua administração a pacientes com insuficiência renal ou hepática (Azevedo, 2006). A tolbutamida, a tolazamida e a hidroxihexamida têm um tempo de semi-vida plasmática menor, com cerca de 4 a 7 horas. Pode ser necessário administrar estes agentes, em doses diárias divididas. Por outro lado, a clorpropamida tem uma semi-vida muito mais longa, com cerca de 24 a 48 horas.

As sulfonilureias de segunda geração (glipizida, gliburida e glibenclamida), são cerca de cem vezes mais potentes que as de primeira geração. Têm um tempo de semi-vida curto, com cerca de 1,5 a 5 horas, mas, no entanto, não se sabendo qual a razão, o seu efeito hipoglicemiante é evidente por 12 a 24 horas, fazendo com que seja possível administrá-los uma vez por dia (Andrade & Marco, 2006; Azevedo, 2006; Church, 2008).

A acção hipoglicemiante das sulfonilureias deve-se, fundamentalmente, à estimulação directa da secreção de insulina pelas células- β do pâncreas, sendo necessário a existência de células- β funcionais, para garantir a eficácia do medicamento. Este efeito, inicia-se com a ligação directa do fármaco a receptores da membrana plasmática das células- β , da qual resulta uma diminuição de condutância ao K^+ , através de um canal de K^+ sensível ao ATP. É bastante provável que o receptor das sulfonilureias seja exactamente esse canal de K . A redução do fluxo de saída de K , vai ser responsável pela despolarização da membrana, abrindo os canais de Ca sensíveis à voltagem aí existentes. O aumento da concentração de Ca intracelular, vai estimular a libertação dos grânulos de insulina pré-sintetizados, por exocitose. As sulfonilureias podem, ainda: estimular a libertação de somatostatina e inibir, discretamente, a secreção de glucagina (Azevedo, 2006).

Uma vez que a grande maioria dos cães diabéticos é insulino-dependente, entende-se facilmente a razão da ausência de eficácia destes fármacos nessa espécie.

Por outro lado, a sua utilização pode ser muito prejudicial para o cão diabético, pois ao ser responsável por um atraso na introdução de insulino-terapia, pode conduzir a um agravamento do quadro clínico e, eventualmente, ao desenvolvimento de cetoacidose. No entanto, em cães com DM tipo 1, pode-se tentar o uso das sulfonilureias de 2ª geração, como a glipizida, na dose de 0,24 a 0,50 mg/Kg, por via oral (PO), duas vezes ao dia (BID) (Andrade & Marco, 2006).

Um estudo demonstrou que a administração combinada de doses únicas de glipizida (180 µg/Kg, BID) e glibenclamida (90 µg/Kg, BID), a cães saudáveis, era eficaz na redução da glicose sanguínea e no aumento da concentração de insulina (Church, 2008).

Em contrapartida, em gatos diabéticos, cuja grande maioria apresenta DM tipo 2, a utilização destes agentes hipoglicemiantes é bastante promissora. Com efeito, as sulfonilureias, das quais se destaca a glipizida, são os agentes hipoglicemiantes orais mais usados no tratamento de felinos diabéticos (Reusch, 2010). A grande desvantagem da sua utilização, é não existir nenhum parâmetro específico que permita ao veterinário identificar os gatos que irão responder de forma positiva ao seu uso. Desta forma, a selecção dos pacientes baseia-se apenas na avaliação do estadio e da gravidade da doença, ou seja, a glipizida só deve ser utilizada em gatos diabéticos com boa condição corporal, não cetoacidóticos, e com sinais clínicos de DM ligeiros a moderados. A dose inicial de glipizida recomendada é de 2,5 mg/gato, PO, BID, em conjunto com a refeição. Aumenta-se a dose para 5 mg/gato, PO, BID após duas semanas, caso não surjam efeitos secundários e se a hiperglicémia se mantiver. Rand & Marshall (2004) recomendam uma dose inicial de 0,25 mg/Kg, PO, BID, aumentando gradualmente até um máximo de 0,5 mg/Kg, PO, BID, caso não ocorram efeitos secundários. O paciente deve ser reavaliado após mais duas semanas e, depois, acompanhado em intervalos regulares de quatro semanas. Em cada consulta de controlo, o paciente deve ser monitorizado em relação à história clínica, exame físico, peso corporal, concentração de glicose pré-prandial, actividade das enzimas hepáticas e presença de glicose ou corpos cetónicos na urina, o que pode tornar esta terapêutica muito dispendiosa para os donos. As doses de glipizida utilizadas devem ser frequentemente avaliadas e ajustadas em função dos valores de glicémia do animal (Reusch, 2010). Algumas das reacções adversas descritas em gatos, incluem prostração, anorexia, vômito (15%), icterícia (10%) e aumento das enzimas hepáticas. O vômito tende a ocorrer até uma hora após a sua ingestão e, geralmente, tende a desaparecer após 2 a 5 dias de terapêutica. Caso persista ou agrave, deve-se diminuir a dose ou frequência e, se necessário, interromper a terapêutica com glipizida (Plumbs, 2005). A terapêutica com estes agentes deve ser mantida, enquanto providenciar um bom controlo dos níveis de glicémia. A dose administrada deve ser reduzida ou descontinuada, caso ocorra normoglicémia ou hipoglicémia, e o paciente deve ser reavaliado sobre uma eventual remissão da diabetes.

Os gatos com hiperglicémia ligeira ou quase em remissão diabética, são os que têm maior risco de desenvolver hipoglicémia (12-15%), aquando da terapêutica com glipizida. A sua interrupção e início da insulino-terapia, é fundamental em casos de mau controlo da glicémia, isto é, com o aparecimento de valores persistentemente acima de 300 mg/dL, após 1 a 2 meses de tratamento, ou ainda se existir agravamento dos sinais clínicos, tais como anorexia, letargia, e vômito, bem como, quando se desenvolve um quadro cetoacidótico ou neuropatia diabética, ou ainda caso a ALT exceda 500 UI/L (Nelson, 2006; Reusch, 2010).

No entanto, o uso da glipizida não parece trazer uma vantagem médica tão significativa como seria de esperar, quando comparada com a insulino-terapia. Com efeito, o sucesso de tratamento de gatos diabéticos apenas com glipizida, é de apenas 25 a 30% (Feldman, Nelson & Feldman, 1997; Nelson, Feldman, Ford & Roemer, 1993). Provavelmente, essa percentagem de sucesso corresponde aos gatos que ainda têm um número significativo de células- β funcionais. Alguns autores descrevem taxas de sucesso inferiores a 5%. Para além desta imprevisibilidade, o seu uso continuado pode ainda afectar negativamente os ilhéus de *Langerhans*, conduzindo a uma perda progressiva das células- β ainda remanescentes, nos casos em que a amiloidose pancreática esteja na base da fisiopatologia da diabetes. A glipizida, ao estimular a secreção de insulina, vai estimular também a secreção de amilina, aumentando a probabilidade de deposição de substância amilóide. Quanto mais rápida é a evolução da doença, mais curto é o período de benefício dado pela glipizida. Com base nestes aspectos negativos, a glipizida só deve ser utilizada nos pacientes em que os donos se mostram muito relutantes ou, não conseguem, administrar a insulina por via subcutânea (Feldman et al., 1997; Hoenig et al., 2000).

A administração concomitante de outros fármacos, tais como: cloranfenicol, furazolidona, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), salicilatos, sulfonamidas, warfarina e fenilbutazona, pode potencializar o efeito da glipizida (Church, 2008; Plumbs, 2005).

7.5.3.2 – Meglitinidas

Esta classe, relativamente recente, engloba os estimulantes da secreção de insulina não sulfonilureia, que se ligam aos receptores da sulfonilureia da células- β , embora em locais diferentes (Andrade & Marco, 2006). A repaglinida deriva do ácido benzóico, enquanto a nateglinida deriva da fenilalanina. Estes agentes, induzem a libertação de insulina, com maior rapidez, mas com menor período de acção (tempo de semi-vida inferior a uma hora), quando comparadas com as sulfonilureias, sendo bastante vantajosas na resposta à hiperglicémia pós-prandial em humanos. Deve ser administrada cerca de 15 a 20 minutos antes das refeições. Pode ser usada como monoterapia, ou associada à metformina (biguanida). No entanto, como já foi referido, ainda não existem estudos que comprovem a sua eficácia em gatos diabéticos (Andrade & Marco, 2006).

7.5.3.3 - Biguanidas

As biguanidas, das quais se destaca a metformina, são uma classe de antidiabéticos orais com múltiplas acções: inibe a gluconeogénese e a glicogenólise hepática; contribui para uma melhor resposta à insulina existente em circulação no sangue, diminuindo a resistência à insulina. Isto é, aumenta a sensibilidade dos tecidos hepático e muscular à insulina e, pode, ainda, diminuir a absorção intestinal da glicose (Church, 2008).

Portanto, a metformina não estimula directamente a produção e secreção de insulina das células- β do pâncreas, e assim, não causa hipoglicémia (Plumbs, 2005).

A metformina é um dos medicamentos orais mais utilizados e, de acordo com a Associação Americana de Diabetes e a Associação Europeia para o estudo da Diabetes, é considerada o fármaco de eleição no tratamento da DM tipo 2 no homem, a par de mudanças fundamentais no estilo de vida do paciente (alimentação e exercício físico) (Nathan et al., 2009). No entanto, até ao momento, ainda só foi realizado um estudo sobre a sua eficácia como agente terapêutico único em gatos diabéticos, e com resultados muito pouco promissores ou conclusivos (Nelson, Spann, Elliott, Brondos & Vulliet, 2004).

7.5.3.4 - Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas (TZDs) ou glitazonas são moduladores, agonistas e altamente selectivas do PPAR- γ (receptor-gama activador-proliferador peroxisomal), aumentando a sensibilidade das células do músculo, tecido adiposo e fígado, à insulina endógena e exógena, isto é, são “sensibilizadores da insulina”, sem estimular directamente a secreção da mesma pelas células- β do pâncreas. Também inibem a gluconeogénese e a glicogenólise hepática. Uma vez activados, esses receptores PPAR- γ moderam a transcrição de genes sensíveis à insulina, envolvidos no controlo do metabolismo da glicose e dos lípidos. Assim, promovem a redução dos níveis de glicémia e dos lípidos. Esta classe inclui a troglitazona, a rosiglitazona, a pioglitazona e a darglitazona (Azevedo, 2006).

A troglitazona foi retirada do mercado nos países onde circulava (Reino Unido, EUA e Japão), até ao ano 2000, devido à sua elevada toxicidade hepática. A rosiglitazona por recomendação da EMA (Agência Europeia de Medicamentos), também foi suspensa e vai rapidamente deixar de estar disponível no mercado europeu, por estar fortemente associada a retenção de fluidos e, conseqüentemente, aumento do risco de insuficiência cardíaca. A pioglitazona e a darglitazona são agentes mais recentes, não associados a hepatotoxicidade ou problemas cardiovasculares. A darglitazona é cerca de 20 a 50 vezes mais selectiva, que a pioglitazona, e 10 vezes mais potente a repor a euglicémia (Kumari et al., 2010).

Em gatos, a biodisponibilidade oral deste fármaco é muito baixa, sendo necessário doses elevadas, de 20 a 40 mg/Kg, uma ou duas vezes ao dia, para se atingir concentrações plasmáticas satisfatórias, semelhantes à janela terapêutica em seres humanos (Andrade & Marco, 2006; Church, 2008).

Estas doses elevadas, aumentam o risco de lesão hepatocelular e hemólise de transição. O potencial desta classe, no tratamento de gatos diabéticos, ainda não é suficientemente conhecido. No entanto, sabe-se que o uso da darglitazona (2 mg/Kg/24 horas) em gatos obesos saudáveis, conduz a uma diminuição significativa do colesterol, dos triglicéridos e da leptina, apresentando reduções significativas dos ácidos gordos não esterificados (NEFAs), da glucose e da insulina durante o teste de tolerância à glucose endovenosa (Hoenig & Ferguson, 2003).

Assim, o seu uso em gatos diabéticos poderá trazer grandes benefícios na diminuição da resistência à insulina associada à obesidade. São outra classe de agentes hipoglicemiantes que também, requer mais estudos, para avaliar o seu potencial e segurança.

7.5.3.5 - Inibidores das α -Glucosidases

Estes agentes, dos quais se destaca a acarbose, são hipoglicemiantes orais que inibem, por competição, a fase final da digestão dos hidratos de carbono que ocorre na bordadura em escova da mucosa do intestino delgado proximal. Estes fármacos, bloqueiam as enzimas digestivas, α -amilase e α -glucosidases (glicoamilase, sucrase, maltase e isomaltase), responsáveis pela conversão dos hidratos de carbono complexos em moléculas mais simples. Assim, vão retardar a absorção da glucose do tracto digestivo, diminuindo as concentrações sanguíneas de glucose e, conseqüentemente, de insulina pós-prandiais (Andrade & Marco, 2006; Church, 2008).

A acarbose é um oligossacarídeo complexo de origem microbiana (*Actinoplanes utahensis*) e é o inibidor das α -glucosidases com maior relevância em medicina veterinária. Um estudo americano, demonstrou que o seu uso adicional em gatos diabéticos, em conjunto com insulino-terapia e uma dieta restrita em hidratos de carbono, foi eficaz na redução da dependência em insulina exógena e no controlo da glicémia, mas apenas num pequeno número da amostra de gatos diabéticos estudados (Mazzaferro, Greco, Turner & Fettman, 2003). Este agente hipoglicemiante oral é o único recomendado no tratamento de cães diabéticos, uma vez que demonstrou ser útil no controlo da glicémia, quando associado à insulino-terapia (Nelson, Robertson, Feldman & Briggs, 2000). No entanto, a sua utilização deve ser reservada aos casos em que a insulino-terapia e um correcto manejo alimentar, não são suficientes para um bom controlo dos sinais clínicos da doença (Nelson, 2010). A dose recomendada é de 12,5 a 20 mg/cão, PO, duas vezes ao dia, e sempre misturada com a comida. A dose inicial deve ser mantida baixa pelo menos durante 2 semanas, para garantir uma adaptação progressiva e reduzir a ocorrência de efeitos secundários. Caso não haja melhoria no controlo da glicémia e seja bem tolerada pelo animal, pode-se aumentar a dose até 50 mg/cão, podendo-se chegar até 100 mg/cão, em cães com mais de 25 Kg (Church, 2008; Nelson, 2010). Relativamente aos felinos, a dose recomendada é de 12,5-20 mg/gato, PO, duas vezes ao dia (Church, 2008; Reusch, 2010).

Os efeitos secundários associados à acarbose são a flatulência, a distensão abdominal, as fezes pastosas e a diarreia, bem como, o aumento das transaminases hepáticas. Em casos mais graves, pode ocorrer o síndrome de má absorção/assimilação de hidratos de carbono, com diarreia e perda de peso, o que pode agravar ainda mais o estado clínico dos animais diabéticos (Plumbs, 2005).

7.5.3.6 - Metais de transição

O crómio e o vanádio são dois elementos químicos da tabela periódica (metais de transição), conhecidos pelas suas propriedades antidiabéticas e benefícios em humanos diabéticos, uma vez que ambos possuem efeitos análogos aos da insulina *in vitro* (Heylinger, Tahiliani & McNeill, 1985).

O crómio, na forma trivalente, está presente nos alimentos ou suplementos, e não aumenta o nível sérico de insulina. No entanto, é considerado um co-factor essencial para a função da insulina, pois é um dos componentes activos do complexo de moléculas conhecido como factor de tolerância à glicose (GTF), o qual inclui, ainda, a glicina, o ácido glutâmico, a cisteína e o ácido nicotínico. Apesar do seu mecanismo de acção ainda não ser conhecido, sabe-se que aumenta a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina, provavelmente actuando a um nível pós-receptor, com posterior activação do metabolismo da glicose intracelular. O crómio não é facilmente absorvido pelo tracto digestivo, sendo uma grande percentagem excretada nas fezes. No entanto, quando é ingerido na forma de sal (picolinato, cloreto ou nicotinato de crómio), consegue-se aumentar a sua solubilidade e lipofilicidade, melhorando a absorção (Azevedo, 2006).

A suplementação com crómio pode ser útil como adjuvante no tratamento de animais diabéticos, principalmente em gatos (Andrade & Marco, 2006; Church, 2008). No entanto, existe ainda muita controvérsia se será verdadeiramente benéfico ou não. Um estudo realizado, sobre o efeito do crómio na tolerância à glicose, em gatos saudáveis não obesos e, outro, em gatos saudáveis obesos e não obesos suplementados com (tri)picolinato de crómio na dieta, demonstraram benefícios pouco significativos e não existentes, respectivamente, (Appleton, Rand, Sunvold & Priest, 2002b; Cohn, Dodam, McCaw & Tate, 1999). Não há descrição de estudos, sobre o efeito do crómio, em gatos diabéticos. Também, a suplementação oral com tripicolinato de crómio de um grupo de cães com DM, não demonstrou qualquer benefício no controlo da glicémia (Nelson, 2006).

As doses recomendadas de picolinato de crómio são de 200 µg, uma vez ao dia, em gatos e 200-400 µg, uma ou duas vezes ao dia, em cães, misturado na comida ou água. A suplementação com crómio, geralmente, é bem tolerada, no entanto, existem alguns casos descritos no homem, de alterações motoras, cognitivas e/ou perceptuais (Azevedo, 2006).

Existe muito pouca informação sobre as eventuais consequências de uma sobredosagem, para além de dois casos descritos de mulheres que desenvolveram insuficiência renal após sobredosagem com picolinato de crómio (Plumbs, 2005).

O vanádio é um elemento químico metálico, geralmente administrado na forma de um sal inorgânico, sulfato de vanádio. Os efeitos da suplementação com vanádio, foram estudados num grupo de gatos diabéticos com insulinoaterapia (PZI). Os gatos que foram suplementados com este elemento químico, demonstraram uma melhoria relativa no controlo da glicémia, quando comparados com os não suplementados (Nelson, 2006).

A dose de vanádio recomendada para os gatos é de 0,2 mg/Kg, PO, uma vez ao dia, misturado na comida ou na água (ou 1 mg/Kg, PO, uma vez ao dia, de sulfato de vanádio) (Nelson, 2006). Já foram descritos efeitos adversos em gatos a curto e médio prazo, nomeadamente anorexia e vômito. Há também a descrição de um caso de insuficiência renal aguda num gato tratado com vanádio durante um ano, eventualmente como resultado de uma toxicidade a longo prazo associada à acumulação deste metal nos rins, ou noutros órgãos como o fígado e os ossos. No entanto, a insuficiência renal aguda foi revertida após a suspensão do tratamento com vanádio (Nelson, 2006).

7.5.3.7 - Outros agentes hipoglicemiantes

Existe um conjunto de agentes hipoglicemiantes bastante promissores, recentemente autorizados e disponíveis no mercado (mas de alto custo) ou ainda sob investigação, tais como, os agonistas de GLP-1, os inibidores da enzima dipeptil-peptidase-4 (DPP-4) e os análogos da amilina (Combettes & Kargar, 2007).

As hormonas incretinas, GLP-1 e GIP, fazem parte do eixo entero-insular e potenciam a acção da insulina de forma dependente da glicose; inibem a libertação de glucagona pós-prandial, reduzem o esvaziamento gástrico, reduzem a ingestão alimentar e têm efeitos proliferativos e anti-apoptose nas células- β do pâncreas. Essas duas hormonas são responsáveis por cerca de 90% do efeito das incretinas (Martin & Crump, 2003).

Em pacientes diabéticos do tipo 2, o efeito das incretinas está diminuído ou mesmo ausente, havendo diminuição da secreção do GLP-1 e perda da acção glucorregulatória do GIP. Os agonistas de GLP-1 vão funcionar como miméticos das incretinas (Monami, Marchionni & Mannucci, 2009; Shyangdan et al., 2011). Apesar dos potenciais benefícios do seu uso em gatos diabéticos, ainda não existem estudos que o demonstrem (Meier & Nauck, 2004).

Os inibidores da enzima DPP-4 bloqueiam a DPP-4, aumentando os níveis de incretinas (GLP-1 e GIP) (Pratley & Salsali, 2007). O uso de inibidores da DPP-4 foi demonstrado como sendo benéfico, ao reduzir significativamente a concentração plasmática de glucagona e aumentar a secreção de insulina. No entanto, este estudo envolvia apenas gatos saudáveis (Furrer, Kaufmann, Tschuor, Reusch & Lutz, 2010).

Os análogos da amilina são também bastante promissores, uma vez que a amilina encontra-se diminuída nos pacientes diabéticos, quando comparada com os pacientes não diabéticos (Edelman, 2008; Kruger, Gatcomb & Owen, 1999).

7.5.4 - Maneio alimentar

O maneio alimentar é uma parte fundamental no plano de tratamento da DM. O principal objectivo de um maneio alimentar adequado, é garantir um aporte alimentar diário completo e palatável, de forma a cobrir todas as necessidades nutricionais e calóricas da espécie envolvida, bem como atingir e manter uma boa condição corporal (Laflamme, 2005).

Em animais com DM, é fundamental corrigir os seus hábitos alimentares, no sentido de combater e prevenir a obesidade, garantir a consistência no horário e no aporte calórico de cada refeição, bem como, fornecer uma dieta que contribua para minimizar a hiperglicémia pós-prandial (Nelson, 2010; Reusch, 2010; Zoran, 2009). A correcção da obesidade e o aumento do teor em fibra da dieta, são considerados os pontos mais importantes no maneio alimentar de um cão diabético (Laflamme, 2005; Nelson, 2006).

Os felinos são uma espécie estritamente carnívora e bastante selectiva, ao contrário dos canídeos que são omnívoros, o que tem contribuído para grande controvérsia na determinação da composição da dieta ideal para gatos. No entanto, vários estudos demonstram que dietas pobres em hidratos de carbono e ricas em proteína reduzem a necessidade de insulina e, potencialmente, aumentam a hipótese de ocorrer remissão diabética nos gatos (Bennett et al., 2006; Frank et al., 2001; Rand & Marshall, 2004; Zoran, 2009).

7.5.5 - Exercício físico

O exercício optimiza o controlo da glicémia, promovendo a perda de peso e eliminando a resistência à insulina induzida pela obesidade (Nelson, 2004). O exercício tem também o efeito de diminuir os níveis de glicose, através da mobilização da insulina do local da administração e do aumento do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente a distribuição da insulina, até aos músculos (Feldman & Nelson, 1996).

O exercício deve ser constante em animais diabéticos e os donos devem ser instruídos a caminhar com o seu animal diariamente e de forma regular (Monroe, 2009; Nelson, 2006).

A concentração sanguínea da glicose pode descer, de forma rápida e perigosa, em casos de exercício extremo ou prolongado. Desta forma, em animais sujeitos a exercício intenso (caça, competições), é recomendado a redução em 25 a 50% da dose normal de insulina, bem como, ter sempre disponível uma fonte rápida de glicose (mel), para o caso de ocorrer hipoglicémia (Nelson, 2010).

7.6 - Complicações crônicas associadas a DM

O desenvolvimento de complicações crônicas a médio e longo prazo estão directamente correlacionadas com a gravidade e duração da hiperglicémia. Um quadro de DM mal ou insuficientemente controlado, ou seja, com grande flutuação e persistência de valores altos de glicémia, vai ser responsável pelo aparecimento de várias complicações (Greco, 2009; Nelson, 2010; Reusch, 2010). No cão, a mais importante e frequente é, sem dúvida, a formação de cataratas que poderão conduzir a cegueira total e a uveíte anterior, enquanto no gato se destaca a neuropatia periférica (Tabela 3).

Tabela 3 - Complicações crônicas associadas a DM em cães e gatos
(adaptado de Nelson, 2006).

+ Frequentes	- Frequentes
Catarata (cão)	Neuropatia periférica (cão)
Uveíte anterior	Nefropatia diabética
Infecções bacterianas (especialmente no TU)	Retinopatia diabética
Pancreatite	Insuficiência pancreática exócrina
Cetoacidose	Gastroparesia
Lipidose hepática	Diarreia diabética
Neuropatia periférica (gato)	Dermatopatia diabética

7.6.1 - Cataratas

A patogénese das cataratas de origem diabética está relacionada com as alterações das relações osmóticas no cristalino. Este é permeável à glicose, que entra no cristalino de forma livre a partir do humor aquoso mediante transporte facilitado. A glicose é convertida em ácido láctico pela via glicolítica anaeróbia. Contudo, em casos de hiperglicémia persistente, há uma saturação das enzimas glicolíticas, como a hexoquinase (da clássica via metabólica de *Embden-Myerhoff*) e a glicose passa a ser metabolizada em sorbitol (pela aldose-redutase) e, parte deste, em frutose (pela sorbitol-desidrogenase), aos quais a membrana celular não é livremente permeável. Estes açúcares são agentes osmóticos potentes e vão provocar um aumento da pressão osmótica no interior da lente, causando edema das fibras da lente e, eventualmente, danos estruturais e celulares (Richter, Guscetti & Spiess, 2002; Nelson, 2004). As proteínas do cristalino vão sofrer alterações na sua conformação, vão se agregar e formar estruturas opacas e que dispersam a luz (Dziezyc & Millichamp, 2004).

A catarata diabética é, geralmente, bilateral, simétrica, total/completa e irreversível (Dziezyc & Millichamp, 2004). Pode ter um desenvolvimento muito rápido e ser o primeiro sinal clínico desta doença sistémica. Ocorre sobretudo em casos não atempadamente diagnosticados ou fracamente controlados. Em contrapartida, em cães com diabetes bem controlada, o cristalino pode permanecer limpo durante anos (Nelson, 2010).

O único tratamento eficaz é a sua remoção cirúrgica, por extracção da lente extracapsular, por facoemulsificação, com bons resultados em 80 a 90% dos casos (Appel, Maggs, Hollingsworth & Kass, 2006; Sigle & Nasisse, 2006).

Como referido, a enzima aldose-redutase tem um papel importante na formação de cataratas em cães diabéticos. A baixa actividade dessa enzima em gatos com mais de 7 anos, pode explicar a rara formação de cataratas diabéticas nesta espécie, apesar da hiperglicémia persistente (Nelson, 2010; Richter et al., 2002).

A catarata pode causar inflamação intra-ocular (uveíte), quando as proteínas da lente se libertam, principalmente nas cataratas maduras. A uveíte, não controlada, causa dor ocular e pode culminar em glaucoma, uma vez que as células inflamatórias podem obstruir o ângulo que drena o humor aquoso (Dziezyc & Millichamp, 2004).

7.6.2 - Neuropatia periférica diabética

Cerca de 10% dos gatos com DM desenvolvem uma polineuropatia distal, geralmente envolvendo os membros posteriores (Reusch, 2010). Esta neuropatia adquirida caracteriza-se por uma fraqueza nos membros posteriores, dificuldade em saltar, uma postura plantígrada, ou seja, os tarsos tocam no chão em estação ou em marcha. A evolução é para a parésia progressiva, hiporeflexia, atrofia muscular e diminuição dos reflexos patelares. Existem descrições de casos isolados de gatos com fraqueza dos membros anteriores e postura palmígrada. Alguns gatos manifestam hiperestesia e irritabilidade quando manipulados. A propriocepção pode estar comprometida (Nelson, 2006).

As alterações patológicas presentes, associadas a uma hiperglicémia persistente são: degenerescência axonal, desmielinização e remielinização, com maior incidência nos nervos/axónios distais (Nelson, 2006). No entanto, o mecanismo pela qual se desenvolve ainda não é totalmente conhecido, mas é considerado multifactorial e, provavelmente, está relacionado com alterações metabólicas e vasculares nos axónios e células de *Schwann*. Com o recurso à electroneuromiografia (ENMG), são visíveis nos nervos ciático e ulnar, a presença de ondas agudas positivas, potenciais de fibrilhação e diminuição da velocidade de condução dos nervos motores (Mizisin et al., 2007).

Não existe nenhum tratamento específico. Um bom controlo da glicémia com insulina e manejo alimentar, geralmente, é suficiente para a melhoria ou resolução desta neuropatia, em 6 a 12 meses. Contudo, nalguns casos crónicos pode-se tornar irreversível (Lorenz & Kornegay, 2004).

Apesar de ser uma das complicações mais frequentes em gatos diabéticos, é rara em cães. Nestes a neuropatia é sobretudo subclínica, estando os sinais clínicos presentes apenas em casos de cães com DM há cinco, ou mais, anos (Nelson, 2010; Reusch et al., 2010).

7.6.3 - Dermatopatia diabética

As manifestações dermatológicas mais frequentes em cães e gatos diabéticos são: piodermatite superficial, seborreia, pele fina e hipotónica e vários graus de alopecia. A pele fina e hipotónica, com ou sem hipotricose ou alopecia, provavelmente resulta do catabolismo proteico. A seborreia, normalmente seca e generalizada, possivelmente resulta do catabolismo proteico e das alterações ocorridas no metabolismo dos lípidos (Guaguère & Prélaud, 1999; Scott, Miller & Griffin, 2001). A piodermatite superficial ocorre devido à maior predisposição dos pacientes diabéticos a infecções, particularmente às causadas por *Staphylococcus coagulase-positivo* e *Candida spp.* (Guaguère & Prélaud, 1999; Scott, Miller & Griffin, 2001). Essa susceptibilidade parece estar relacionada com alterações na quimiotaxia dos neutrófilos, na fagocitose, na morte intracelular e nas respostas celulares imunomediadas. Nalguns casos, a insulino-terapia e a normalização dos valores de glicémia, são suficientes para a correcção daquelas alterações (Scott et al., 2001).

A presença de prurido vulvar, xantomatose e necrobiose lipídica são raras, mas já foram descritas em cães diabéticos (Feldman & Nelson, 1996). A xantomatose encontra-se descrita em gatos com DM espontânea e induzida por acetato de megestrol (Guaguère & Prélaud, 1999).

É importante referir que a grande maioria dos animais diabéticos com problemas dermatológicos tem um historial prévio de quadros alérgicos, tratamentos com corticosteróides, ou outras endocrinopatias concomitantes, que serão os principais responsáveis pelas dermatopatias, do que a DM por si só (Peikes, Morris & Hess, 2001).

7.7 - Prognóstico

A maioria dos animais diabéticos tem uma esperança média de vida de, aproximadamente, três anos, desde o momento do diagnóstico. No entanto, o tempo de sobrevivência vai depender da idade aquando do diagnóstico, da eficácia do protocolo terapêutico instituído, da presença e reversibilidade de doenças concomitantes, da ocorrência de complicações crónicas e do grau de comprometimento por parte dos donos (Nelson, 2004).

O prognóstico da DM tem vindo a melhorar de forma significativa ao longo dos últimos anos, devido à melhoria nos cuidados prestados aos animais. Há 30 anos, a taxa de mortalidade dos cães e gatos diabéticos era de 37 e 40%, respectivamente; actualmente, esse valor é de apenas 5% em cães e 10 % em gatos (Guptill, Glickman & Glickman, 2003; Prah, Guptill, Glickman, Tetrick & Glickman, 2007).

Capítulo II - Diabetes Mellitus em cães e gatos: estudo retrospectivo de 35 casos clínicos

1 - Introdução e Objectivos

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma endocrinopatia com diferenças epidemiológicas e clínicas significativas, entre as espécies canídea e felídea, e é importante que estas sejam prontamente reconhecidas pelo clínico, de forma a garantir o sucesso na sua abordagem diagnóstica e terapêutica. Desta forma, o objectivo deste estudo foi avaliar os aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos presentes numa amostra populacional de canídeos e felídeos diabéticos, a fim de identificar eventuais factores predisponentes e alterações clínicas e laboratoriais mais frequentes.

Com base em todos os dados clínicos recolhidos e após uma cuidada análise estatística, foi possível a caracterização da amostra populacional em estudo, em relação às variáveis qualitativas e quantitativas: espécie, raça, idade, condição corporal, sexo e estado reprodutivo. Foram também avaliados: os principais sinais clínicos, incluindo o estímulo iatrotrópico; as alterações laboratoriais e imagiológicas mais frequentes; os fármacos previamente administrados; doenças anteriores e concomitantes; a fase do ciclo éstrico nas fêmeas; a presença de cetoacidose diabética (CAD) no momento do diagnóstico.

Por fim, foi avaliada a evolução da doença e o aparecimento de complicações associadas, desde o momento do diagnóstico. Procurou fazer-se uma comparação entre as duas espécies, relativamente ao prognóstico, baseado nos tempos de evolução da doença e sobrevida dos animais. A sobrevivência é considerada como o tempo decorrido entre a data do diagnóstico e a morte ou perda de contacto.

2 - Material e Métodos

2.1 - Animais

O acesso à base de dados informatizada do Hospital Veterinário Montenegro (Winvet® V12.R5.M4 2.0), permitiu seleccionar um total de 35 animais, 23 cães e 12 gatos, diagnosticados com DM, no período entre Janeiro de 2008 e Maio de 2011. Foram incluídos neste estudo, os animais cujo diagnóstico da DM foi realizado por um médico do Hospital Veterinário Montenegro (HVM), bem como os que foram diagnosticados noutras clínicas veterinárias, mas que durante o período em estudo, se apresentaram naquele hospital quer por referência, procura de 2ª opinião, ou em situação de urgência (CAD). Cada paciente foi incluído na amostra apenas uma vez, aquando da primeira admissão, de forma a que não se verificasse uma sobrevalorização de espécie, raça, sexo e idade em termos estatísticos.

Os critérios utilizados para o diagnóstico desta endocrinopatia foram: a presença de hiperglicémia e glicosúria persistentes, no enquadramento de uma história e sinais clínicos característicos da doença.

Foi feita uma análise exaustiva dos registos clínicos e laboratoriais e, sempre que disponível, dos exames imagiológicos, dos 35 animais envolvidos no estudo. No caso dos animais referidos de outras clínicas ou os que tinham pouca informação nas suas fichas clínicas, procurámos completar os dados clínicos disponíveis, quer directamente, quer via telefone ou mensagem electrónica, com os médicos veterinários responsáveis e com os proprietários. Foram excluídos deste estudo, os animais que não possuíam um registo informatizado mínimo e que, apesar da nossa persistência, não nos foi disponibilizada mais informação (2 cães e 1 gato). Os animais com uma hiperglicémia transitória associada ao stress, também foram excluídos deste estudo (4 gatos).

Em relação à variável idade, os canídeos foram divididos em três faixas etárias: jovem adulto (entre maior ou igual a 1 e menor que 3 anos), adulto de meia-idade (entre maior ou igual a 3 e menor que 9 anos) e adulto geriátrico (9 ou mais anos). Os felídeos foram agrupados em faixas etárias semelhantes, mas ajustadas à sua maior esperança de vida: jovem adulto (entre maior ou igual 1 e menor que 5 anos), adulto de meia-idade (entre maior ou igual a 5 e menor que 12 anos) e adulto geriátrico (12 ou mais anos).

Relativamente às variáveis sexo e estado reprodutivo, ambas as espécies, foram divididas em: machos inteiros (MI) e castrados (MC), e fêmeas inteiras (FI) e castradas (FC).

Para a determinação da condição corporal (CC) foi feita uma avaliação subjectiva e semiquantitativa da composição corporal, utilizando um sistema de classificação de 1 a 5 pontos, no qual: 1 corresponde a emaciado, 2 a magro, 3 a óptimo/ideal, 4 a excesso de peso e 5 a obeso.

2.2 - Análises hematológicas e bioquímicas

Em todos os animais diagnosticados no HVM, foram recolhidas amostras de sangue da veia jugular (por venopunção central), a fim de maximizar a qualidade da amostra, e colocadas: em tubos com EDTA 10% para a realização de um hemograma; em tubos heparina lítio para o perfil bioquímico plasmático (analisador automático Fuji Dri-Chem 4000i); em tubos de microhematócrito para a determinação do hematócrito e proteínas plasmáticas totais (por refractometria) e em tubos secos para as análises de sangue realizadas no laboratório exterior CEDIVET (Centro de Diagnóstico Veterinário). Foi ainda utilizada uma gota desse sangue, num aparelho de medição rápida de glicémia (glucómetro e tiras-teste Accu-Chek Aviva, da Roche Diagnostics, método glicose desidrogenase com pirroloquinolina quinona) e registado o valor observado. O glucómetro utilizado tem um intervalo de leitura entre 10 e 600 mg/dL. Os valores superiores a 600 mg/dL surgem identificados com *Hi*.

2.3 - Análises de urina

2.3.1 - Urianálise tipo II

As amostras de urina foram obtidas, em ambas as espécies, por cistocentese, evitando-se assim a contaminação da amostra no tracto urinário inferior, e processadas imediatamente após a colheita. A urianálise (tipo II) consistiu no exame físico da urina e determinação da densidade urinária (DU) por refractometria; no exame químico através da utilização de tiras urinárias com reagentes (Combur10Test® da Roche Diagnostics); e no exame do sedimento, quando presente. Este foi realizado, após centrifugação de 10 ml da amostra de urina (força centrífuga relativa de 400xg, durante 5 minutos) e remoção do sobrenadante, e consistiu na observação ao microscópio óptico composto (100x e 400x) de uma gota do sedimento concentrado.

2.3.2 - Urocultura

A urocultura foi realizada nos casos em que havia a suspeita de ITU e, principalmente, quando o orçamento dos proprietários o permitia. As uroculturas e respectivos antibiogramas, foram realizados no laboratório CEDIVET.

2.4 - Outros exames complementares

Foram ainda realizados, para reforçar o diagnóstico da DM, para monitorização e/ou para diagnosticar outra qualquer doença ou afecção concomitante (e, principalmente, quando o orçamento dos proprietários o permitia), um conjunto de exames complementares: radiologia, ecografia abdominal, esfregaços de sangue periférico, doseamento da fructosamina sérica, testes de estimulação pela ACTH (hormona adrenocorticotrófica) e de função tiroideia, e imunoreactividade sérica da lipase pancreática (PLI).

2.5 - Análise estatística

A análise de todos os dados recolhidos foi realizada através de métodos de estatística descritiva (média, desvio-padrão, coeficiente de variação, mediana, moda, mínimo, máximo, quartis, tabelas de frequência e gráficos) e métodos de análise de sobrevivência e não paramétricos (Kaplan-Meier e teste de Log-Rank), utilizando os softwares estatísticos Microsoft Office Excel® 2010 (com o Action®) e StatPlus® 2009.

Para a avaliação da sobrevivência, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. O teste Log-Rank permitiu comparar as curvas de sobrevivência entre as espécies canídea e felídea, e foi utilizado para testar a hipótese nula de que não há diferença entre as duas espécies. Para valores de $p < 0,05$ (IC=95%), podemos rejeitar a hipótese nula e afirmar que há diferenças significativas entre as duas espécies em relação ao tempo de sobrevivência.

3 - Resultados

3.1 - Caracterização epidemiológica da amostra populacional em estudo

A amostra populacional utilizada neste estudo era constituída por 35 animais diabéticos, dos quais 23 eram canídeos (66%) e 12 eram felídeos (34%).

A caracterização individual da amostra de canídeos (n=23) e de felídeos (n=12), aquando do diagnóstico de DM, em função da idade, condição corporal (CC), sexo, estado reprodutivo e raça, encontra-se disponível nos Anexos 4 e 10, respectivamente.

3.1.1 - Idade dos animais

A idade média, aquando do diagnóstico de DM, da amostra populacional de canídeos (n=23) foi de $9,15 \pm 2,77$ anos, com uma variação de 1,5 a 14 anos, e mediana e moda de 10 anos. Os pacientes felídeos (n=12) foram diagnosticados a uma idade média de $9,83 \pm 4,11$ anos, com um mínimo de 2 e um máximo de 14 anos, mediana de 11 anos e moda de 14 anos (Tabela 4).

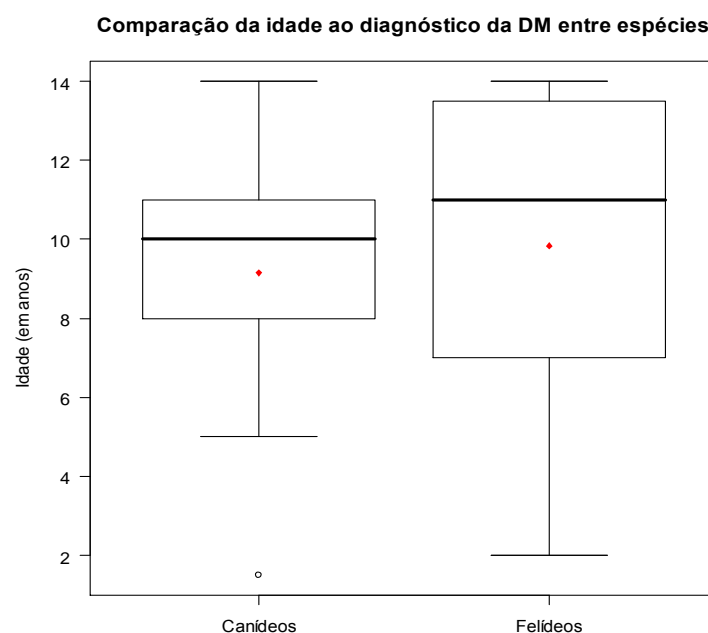
A representação gráfica (Gráfico 1) da distribuição empírica da variável idade ao diagnóstico da amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12), demonstrou comportamentos ligeiramente diferentes. A espécie canídea, apresentou uma distribuição com assimetria negativa (à esquerda), mas muito próxima da simetria (com 1º coeficiente de assimetria de Pearson igual a -0,31), estando 50% das observações entre os 8 (1º quartil, Q_1) e os 11 (3º quartil, Q_3) anos. Existiu, no entanto, um valor discrepante neste conjunto de dados (1,5 anos), o qual tem uma probabilidade de ocorrência muito baixa.

A espécie felídea, apresentou também uma assimetria negativa (com 1º coeficiente de assimetria de Pearson igual a -1,01), embora bastante mais acentuada que na espécie canídea. A amplitude inter-quartil ($Q_3 - Q_1$) foi maior na espécie felídea (com $Q_1 = 6,5$ anos e $Q_3 = 13,75$ anos), o que revela uma maior variabilidade de idades ao diagnóstico nesta espécie.

Tabela 4 - Medidas de tendência ou localização central e relativa (média, mediana, moda, mínimo, máximo) e de dispersão (desvio padrão, coeficiente de variação (CV) e amplitude interquartil $Q_3 - Q_1$) da variável idade ao diagnóstico (em anos), da amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12).

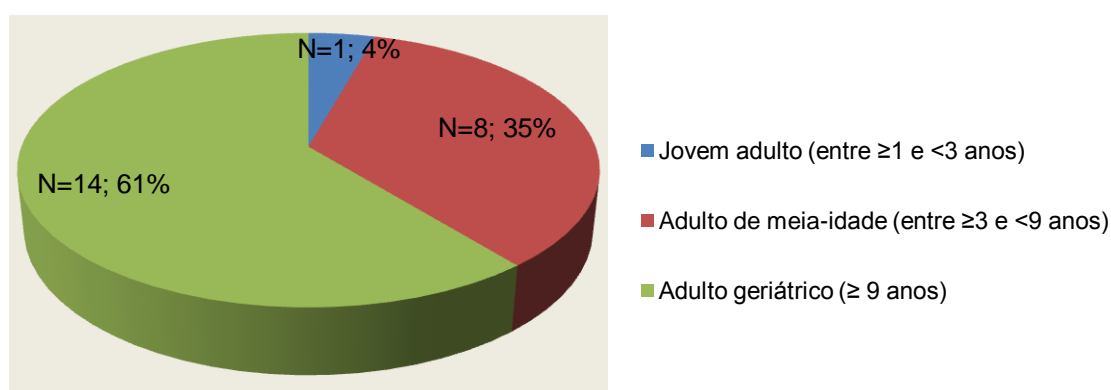
Idade ao diagnóstico (em anos)	Média	Desvio padrão	CV	Mínimo	Máximo	Mediana	Moda	$Q_3 - Q_1$
Canídeos	9,15	2,77	0,30	1,5	14	10	10	3
Felídeos	9,83	4,11	0,42	2	14	11	14	7,25

Gráfico 1 - Caixas de bigodes (*boxplots*) da variável idade ao diagnóstico, da amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12).



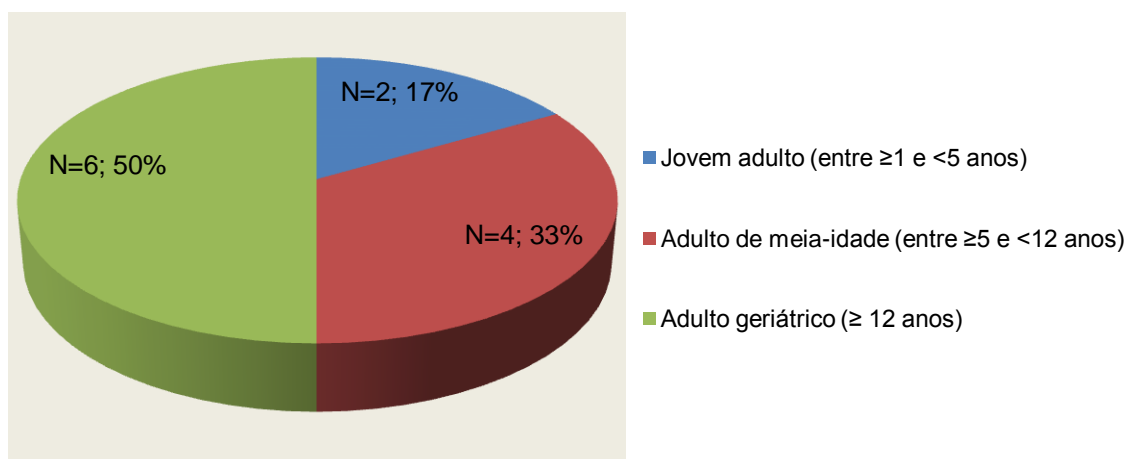
A divisão da amostra de canídeos em três faixas etárias, demonstrou que 61% (14/23) eram adultos geriátricos (com 9 ou mais anos), 35% (8/23) eram adultos de meia-idade (entre ≥ 3 e < 9 anos) e apenas 4% (1/23) eram jovens adultos (idade entre ≥ 1 e < 3 anos). Não houve nenhum canídeo com idade inferior a 1 ano (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Distribuição absoluta e relativa da amostra de canídeos (n=23), por faixa etária.



Em relação à amostra de felídeos, metade (6/12) eram adultos geriátricos (com 12 ou mais anos), 33% (4/12) eram adultos de meia-idade (entre ≥ 5 e < 12 anos) e 17% (2/12) eram jovens adultos (idade entre ≥ 1 e < 5 anos). Tal como nos canídeos, não houve nenhum felídeo com idade inferior a 1 ano (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Distribuição absoluta e relativa da amostra de felídeos (n=12), por faixa etária.



3.1.2 - Condição corporal (CC)

Dos 35 animais presentes neste estudo, 46% (12 canídeos e 4 felídeos) apresentava uma condição corporal ideal (CC=3), 11% abaixo da ideal e 43% acima da ideal. Um canídeo e dois felídeos encontravam-se obesos (CC=5) e sete canídeos e cinco felídeos, com excesso de peso (CC=4), aquando do diagnóstico da diabetes. Em contraste, apenas um canídeo se encontrava emaciado/caquético (CC=1) e dois canídeos e um felídeo tinham uma conformação magra (CC=2) (Gráficos 4 e 5).

Gráfico 4 - Distribuição absoluta da amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12), por condição corporal (1 a 5).

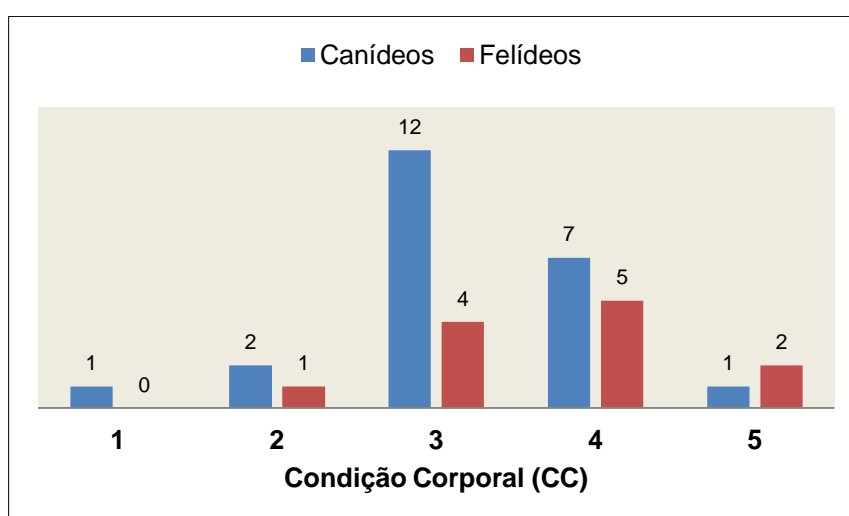
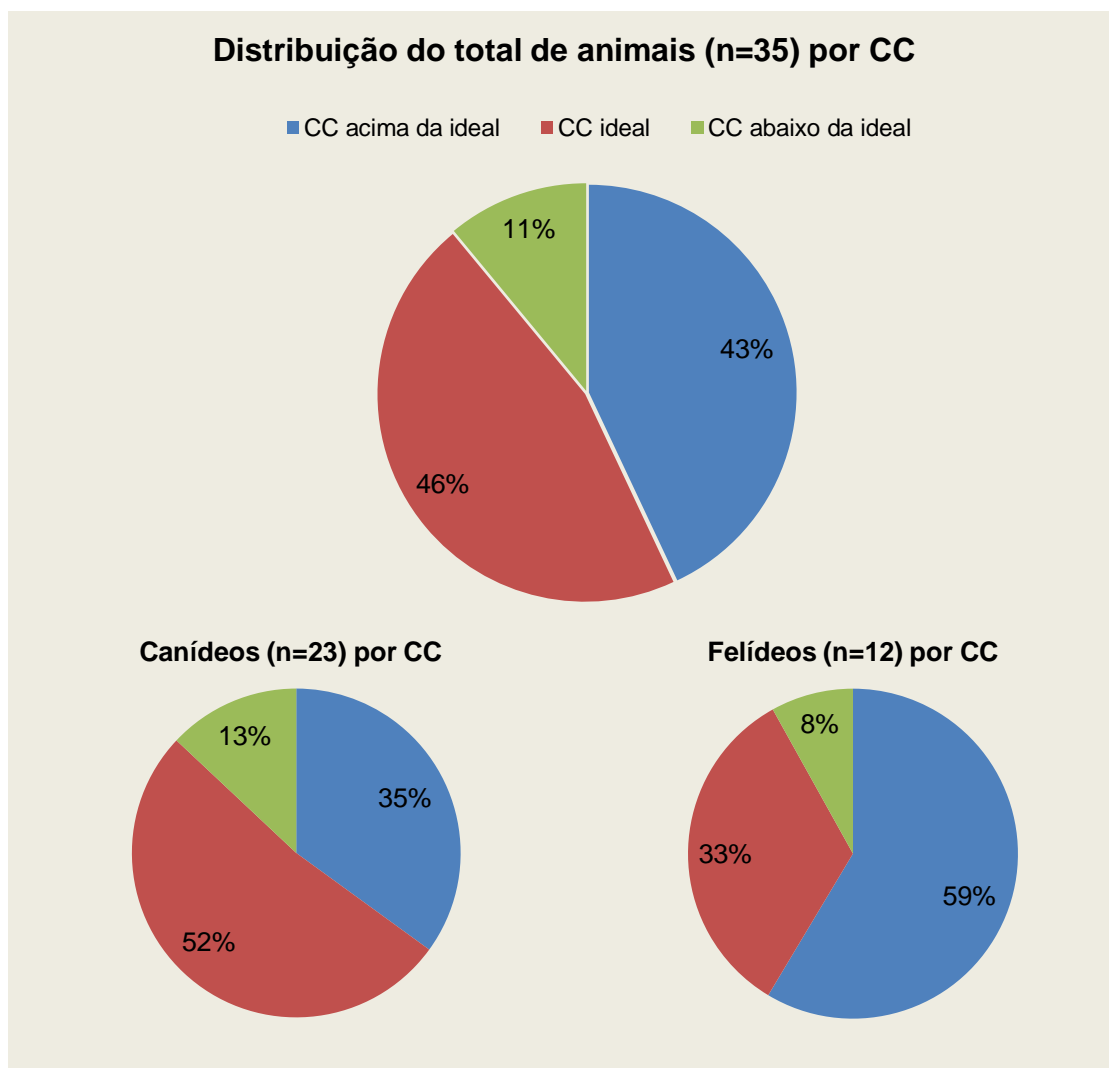


Gráfico 5 - Distribuição relativa do total de animais (n=35), dos canídeos (n=23) e dos felídeos (n=12), por condição corporal (CC).



3.1.3 - Sexo e estado reprodutivo

Relativamente à amostra de canídeos, observou-se que 70% (16/23) eram fêmeas e 30% (7/23) eram machos. Das 16 fêmeas, apenas 2 estavam esterilizadas (9%), estando as restantes 14 inteiras (61%), aquando do diagnóstico. Por outro lado, dos 7 machos, apenas um estava castrado (4%) (Tabela 5).

Em relação à amostra de felídeos, o género dominante foi o masculino (75%), com 50% (6/12) inteiros e 25% (3/12) castrados. As fêmeas constituíam apenas 25% (3/12), 17% castradas e 8% inteiras, da amostra de felídeos em estudo (Tabela 6).

Tabela 5 - Distribuição da amostra de canídeos (n=23), por sexo e estado reprodutivo.

Sexo e Estado reprodutivo		Frequência absoluta	Frequência relativa	Percentagem (%)
Macho	Inteiro	6	0,26	26
	Castrado	1	0,04	4
Fêmea	Inteira	14	0,61	61
	Castrada	2	0,09	9
Total		23	1	100

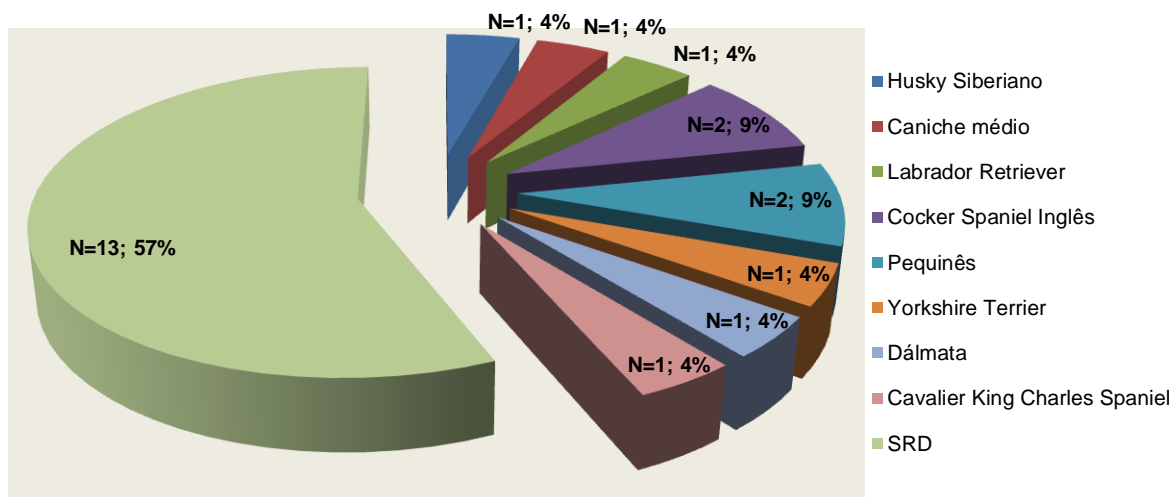
Tabela 6 - Distribuição da amostra de felídeos (n=12), por sexo e estado reprodutivo.

Sexo e Estado reprodutivo		Frequência absoluta	Frequência relativa	Percentagem (%)
Macho	Inteiro	6	0,50	50
	Castrado	3	0,25	25
Fêmea	Inteira	1	0,08	8
	Castrada	2	0,17	17
Total		12	1	100

3.1.4 - Raça

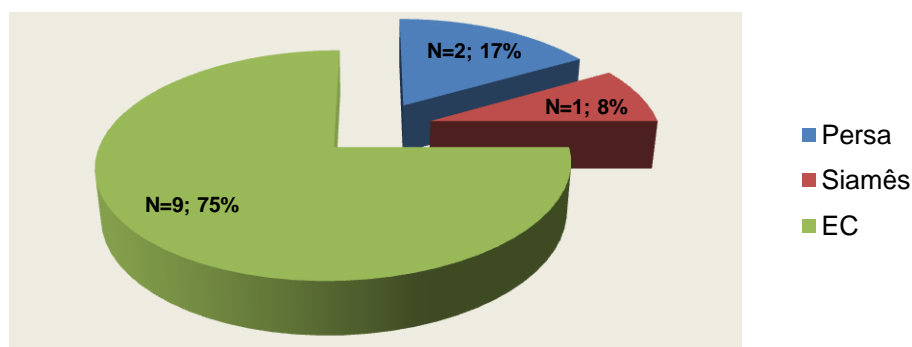
Um pouco mais de metade dos canídeos (57%; 13/23) eram sem raça definida (SRD), 9% (2/23) eram *Cocker Spaniel* e outros 9% (2/23) eram de raça Pequinês. Houve ainda um caso (4%) em cada uma das seguintes raças: *Husky Siberiano*, *Caniche*, *Labrador Retriever*, *Yorkshire Terrier*, *Dálmata* e *Cavalier King Charles Spaniel* (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Distribuição absoluta e relativa da amostra de canídeos (n=23), por raça.



Na amostra de felídeos, a raça mais frequente foi a Europeu Comum (EC) que apresentava uma frequência relativa de 75% (9/12), 17% (2/12) eram de raça Persa e 8% (1/12) de raça Siamês (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Distribuição absoluta e relativa da amostra de felídeos (n=12), por raça.

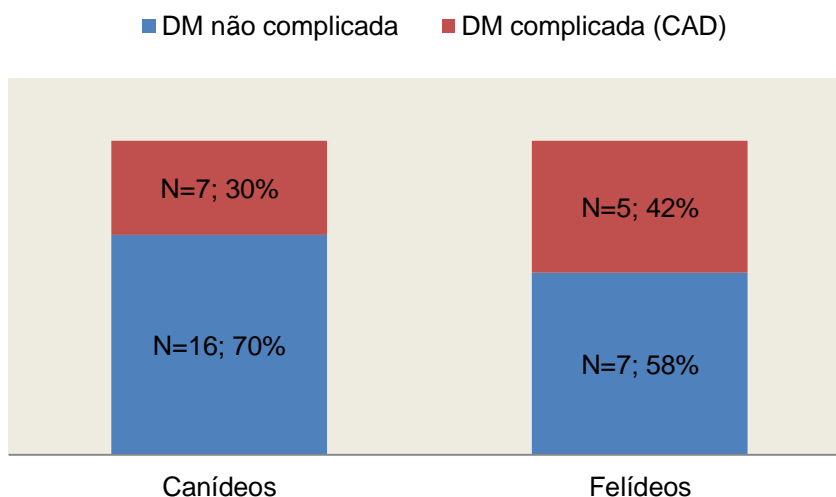


3.2 - Caracterização clínica da amostra populacional em estudo

3.2.1 - Tipo clínico de DM

Dos 23 cães do presente estudo, 69,6% (16/23) tiveram como primeiro diagnóstico a DM não complicada e 30,4% (7/23) a DM complicada (CAD). Dos 12 gatos, 58,3% (7/12) foram inicialmente diagnosticados com DM não complicada e 41,7% (5/12) com DM complicada (CAD) (Gráfico 8).

Gráfico 8 - Caracterização da DM: DM não complicada e DM complicada (CAD), na amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12).



3.2.2 - Estímulo iatrotrópico

A Tabela 7 apresenta as principais manifestações clínicas que motivaram os proprietários dos animais, a apresentarem-se à consulta.

Nos canídeos, o estímulo iatrotrópico mais frequente foi a poliúria (30%, 7/23), seguido de vômito (26%, 6/23) e polidipsia (22%, 5/23).

A prostração ou letargia (13%, 3/23), a polifagia e a diarreia (9%, 2/23), foram outros sinais clínicos que também motivaram a procura do médico veterinário. Nesta espécie, houve ainda um caso de perda súbita de visão (4%), de anorexia (4%), de perda de peso (4%), de tosse (4%) e dois casos (9%) do foro dermatológico, nomeadamente prurido intenso e mau estado geral do pêlo.

Nos felídeos, também a poliúria foi o estímulo iatrotópico mais frequente (42%, 5/12), seguido de anorexia (33%, 4/12). A polidipsia, o vômito e a prostração (17%, 2/12) também serviram de estímulo para a ida ao veterinário. Houve ainda um dos proprietários (8%) que se queixou da dificuldade em andar e saltar do seu gato.

Tabela 7 - Frequências absoluta e relativa do estímulo iatrotópico, na amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12).

Estimulo iatrotópico	Canídeos (n=23)		Felídeos (n=12)	
	N	%	N	%
Poliúria	7	30	5	42
Polidipsia	5	22	2	17
Perda de peso	1	4	0	0
Polifagia	2	9	0	0
Anorexia	1	4	4	33
Vômito	6	26	2	17
Apatia, prostração e/ou letargia	3	13	2	17
Diarreia	2	9	0	0
Perda de visão	1	4	0	0
Problemas dermatológicos	2	9	0	0
Alterações locomotoras	0	0	1	8
Tosse	1	4	0	0

3.2.3 - Exame clínico: sinais clínicos e exame físico

A história pregressa e o exame de estado geral de cada paciente, permitiu reunir um conjunto de sinais clínicos essenciais ao diagnóstico de DM (Anexos 5 e 11).

A Tabela 8 apresenta as frequências absoluta e relativa de cada um dos sinais clínicos presentes na amostra de canídeos e felídeos, aquando do diagnóstico de DM.

Os sinais clínicos mais frequentes foram a poliúria e a polidipsia. Nos canídeos, a poliúria esteve presente em conjunto com a polidipsia, em quase todos os casos (87%, 20/23).

Nos felídeos, a poliúria só não foi relatada em um caso (presente em 92%, 11/12) e a polidipsia em dois casos (presente em 83%, 10/12). A perda de peso esteve presente, tanto nos canídeos como nos felídeos, com uma frequência relativa semelhante (44% e 42%, respectivamente). No entanto, a polifagia não foi indicada por nenhum proprietário dos felídeos, contrastando com uma frequência de 35% (8/23) nos canídeos.

A anorexia, o vômito e a apatia, prostração ou letargia, foram outros sinais clínicos com uma frequência relativa significativa, tanto nos canídeos como nos felídeos (30% a 42%). Foi ainda registado: um canídeo (4%) com cataratas, um com depressão (4%) e três com diarreia (13%).

Tabela 8 - Frequências absoluta e relativa dos sinais clínicos presentes na amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12), aquando do diagnóstico de DM.

Sinais clínicos	Canídeos (n=23)		Felídeos (n=12)	
	N	%	N	%
Poliúria	20	87	11	92
Polidipsia	20	87	10	83
Perda de peso	10	44	5	42
Polifagia	8	35	0	0
Anorexia	7	30	5	42
Vômito	7	30	4	33
Apatia, prostração e/ou letargia	10	44	5	42
Depressão	1	4	0	0
Diarreia	3	13	0	0
Catarata	1	4	0	0
Dermatopatias	7	30	4	33
Alterações locomotoras	2	9	1	8
Distensão abdominal	2	9	1	8
Dor abdominal	6	26	1	8
Hepatomegália	4	17	4	33
Hálito cetónico	1	4	0	0
Desidratação	6	26	4	33
Doença periodontal e/ou tártaro	3	13	0	0
Alterações respiratórias	1 (taquipneia)	13	2 (taquipneia)	17
	1 (dispneia)			
	1 (Kussmaul)			
Alterações cardiovasculares	2 (taquicardia)	17	1 (taquicardia)	33
	1 (sopro cardíaco)		1 (sopro)	
	1 (mucosas pálidas)		2 (mucosas pálidas)	
Outros	1 (icterícia)	26	2 (icterícia)	25
	1 (↑peso)		1 (corrimento vaginal)	
	3 (nódulos mamários)			
	1 (tosse e intolerância ao exercício)			

No exame físico dos canídeos (Tabela 8), foi frequente a observação de sinais de desidratação (26%, 6/23), dor abdominal (26%, 6/23) e problemas dermatológicos (30%, 7/23). As dermatopatias, correspondiam a: três casos de mau estado geral do pêlo (seco, áspero e baço); um caso com lesões associadas a prurido intenso e rarefacção do pêlo no triângulo do lombosacro; um caso de prurido intenso e colaretas epidérmicas, alopecias peri-oculares e troncais; um caso de otite bilateral; e um caso de pododermatite e otite ligeira.

Também se verificou hepatomegália (17%, 4/23), distensão abdominal (9%, 2/23), dificuldades locomotoras (9%, 2/23), hálito cetônico (4%, 1/23), respiração profunda tipo *Kussmaul* (4%, 1/23) e icterícia (4%, 1/23), em menor escala.

No exame físico dos felídeos (Tabela 8), foi frequente a presença de sinais de desidratação (33%, 4/12) e dermatopatias (33%, 4/12). Estas incluíam: um caso de otite bilateral parasitária e fúngica; um caso de seborreia grave; e dois casos de mau estado geral do pêlo. Também se verificou hepatomegália (33%, 4/12), icterícia (8%, 1/12), distensão abdominal (8%, 1/12), dor abdominal (8%, 1/12) e dificuldades locomotoras (8%, 1/12), em menor escala.

3.3 - Caracterização laboratorial da amostra populacional em estudo

3.3.1 - Alterações no perfil hematológico

O hemograma completo foi realizado em 20 dos 23 canídeos e em 10 dos 12 felídeos. Os resultados obtidos em cada um dos animais estão presentes nos Anexos 7 e 13, respectivamente.

As Tabelas 9 e 10 apresentam a média, desvio padrão, mínimo, máximo, intervalo de referência e percentual alterado de cada uma das variáveis do perfil hematológico avaliadas, na amostra de canídeos e felídeos.

No hemograma dos canídeos, a média de todos os parâmetros avaliados encontrava-se dentro do intervalo de referência para esta espécie. A única exceção, é a contagem absoluta de neutrófilos, cuja média estava ligeiramente acima do limite superior do intervalo de referência (Tabela 9). No hemograma dos felídeos, observou-se uma situação semelhante à dos canídeos, apenas com as médias da contagem total de leucócitos e absoluta de neutrófilos, ligeiramente acima do limite superior do intervalo de referência para esta espécie (Tabela 10).

Tabela 9 - Medidas de estatística descritiva de variáveis do perfil hematológico, da amostra populacional de canídeos, quando do diagnóstico de DM.

Variável (unidade)	n	Média	Desvio padrão	Mín	Máx	Valores de referência	Percentual alterado
Eritrócitos ($10^{12}/L$)	20	6,38	0,82	5,2	8,33	5,5 - 8,5	5 (↓)
Hematócrito (%)	20	42,78	6,53	33,5	56,8	35 - 55	5 (↓) e 5 (↑)
Hemoglobina (g/dL)	20	13,46	2,25	9,2	17,5	10 - 18	5 (↓)
VCM (fL)	20	68,18	3,73	58,1	73,0	58 - 73	0
HCM (pg)	20	21,48	1,39	19,1	23,6	19 - 28	0
CHCM (g/dL)	20	31,18	1,70	28,2	34,2	28 - 40	0
RDW (%)	8	11,14	1,41	10,0	13,7	10 - 14	0
Leucócitos ($10^9/L$)	20	15,78	5,66	6,14	26,17	6,0 - 17,0	40 (↑)
Neutrófilos ($10^9/L$)	20	12,31	5,35	4,12	22,9	3,0 - 11,5	40 (↑)
Linfócitos ($10^9/L$)	20	2,60	0,70	1,26	3,4	1,0 - 4,8	0
Monócitos ($10^9/L$)	20	0,77	1,16	0,2	4,8	0,2 - 1,3	10 (↑)
Plaquetas ($10^9/L$)	20	384,05	147,30	129	510	120 - 550	15 (↑)

Tabela 10 - Medidas de estatística descritiva de variáveis do perfil hematológico, da amostra populacional de felídeos, aquando do diagnóstico de DM.

Variável (unidade)	n	Média	Desvio padrão	Mín	Máx	Valores de referência	Percentual alterado
Eritrócitos ($10^{12}/L$)	10	7,47	1,67	3,6	9,0	4,0 - 9,0	10 (↓)
Hematócrito (%)	10	37,23	7,56	22,5	45	24 - 45	10 (↓)
Hemoglobina (g/dL)	10	12,47	2,12	8,9	14,6	9,5 - 15,0	10 (↓)
VCM (fL)	10	46,07	5,71	38,1	55	35,5 - 55	0
HCM (pg)	10	16,79	1,45	14,5	19,5	16 - 24	20 (↓)
CHCM (g/dL)	10	31,74	1,65	28,6	34,2	28 - 40	0
RDW (%)	5	12,64	1,23	11,5	14	10 - 14	0
Leucócitos ($10^9/L$)	10	19,26	10,72	8,38	44,39	5,0 - 18,0	30 (↑)
Neutrófilos ($10^9/L$)	10	13,41	5,63	7,7	25,64	3,0 - 13,0	30 (↑)
Linfócitos ($10^9/L$)	10	4,96	6,10	1,2	21,6	1,2 - 9,0	10 (↑)
Monócitos ($10^9/L$)	10	0,70	0,72	0,1	2,4	0 - 0,7	20 (↑)
Plaquetas ($10^9/L$)	10	143,9	89,48	31	360	120 - 500	30 (↓)

Cerca de 60% (12/20) dos canídeos e 60% (6/10) dos felídeos apresentavam um perfil hematológico sem alterações dignas de registo (SADR), aquando do diagnóstico da DM. Havia um canídeo (5%) e um felídeo (10%), com eritrograma compatível com anemia não regenerativa (normocítica e normocrômica) ligeira.

No leucograma dos canídeos, a leucocitose com neutrofilia esteve presente em 40% (8/20) dos casos, 10% (2/20) dos quais também apresentava monocitose.

O leucograma dos felídeos revelou 3 casos de leucocitose com neutrofilia (30%), dos quais: 2 também apresentavam monocitose (20%) e um com linfocitose (10%).

Na contagem das plaquetas, 3 canídeos (15%) apresentavam trombocitose e 3 felídeos (30%) revelaram trombocitopénia.

3.3.2 - Alterações no perfil bioquímico plasmático

Os resultados obtidos em cada um dos animais estão presentes nos Anexos 8 e 14, respectivamente. Os valores da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentual alterado, do perfil bioquímico plasmático das espécies canídea e felídea, encontram-se nas Tabelas 11 e 12, respectivamente. A sua análise mostra que vários parâmetros encontram-se alterados, em ambas as espécies.

A totalidade dos canídeos (23/23) e felídeos (12/12), apresentava valores de glicémia acima dos valores de referência (Tabela 15 e Gráfico 13). Dos 23 canídeos, 5 (22%) tinham uma hiperglicémia inferior a 350 mg/dL, 13 (56%) tinham um valor de glicémia entre 350 e 600 mg/dL e, nos restantes 5 canídeos (22%), o glucómetro apresentava *Hi* (≥ 600 mg/dL). Dos 12 felídeos, 3 (25%) apresentavam uma hiperglicémia inferior a 350 mg/dL e 9 (75%) um valor de glicémia entre 350 e 600 mg/dL.

Foram encontrados valores aumentados da ureia e da creatinina, em 4 dos 21 canídeos (19%) testados nestes parâmetros laboratoriais.

Nos felídeos, as mesmas bioquímicas foram avaliadas em 10 pacientes e o aumento da ureia esteve presente em 3 casos (30%), enquanto a creatinina esteve aumentada apenas num caso (10%) (Gráfico 9).

Tabela 11 - Medidas de estatística descritiva de variáveis do perfil analítico, da amostra populacional de canídeos, aquando do diagnóstico de DM.

Variável (unidade)	n	Média	Desvio padrão	Mín	Máx	Valores de referência	Percentual alterado
Glicose (mg/dL)	23	445,57	110,36	250	600	60 - 120	100 (↑)
Ureia (mg/dL)	21	32,79	33,31	9,5	140	9 - 30	19 (↑)
Creatinina (mg/dL)	21	1,11	1,07	0,4	4,4	0,6 - 1,5	19 (↑)
ALT (U/L)	21	129,76	183,06	19	869	9 - 90	43 (↑)
AST (U/L)	9	56,11	62,46	11	219	8 - 38	44 (↑)
FAS (U/L)	17	1083,29	1223,07	54	3500	29 - 250	70,5 (↑)
Colesterol (mg/dL)	7	359,57	93,27	231	450	125 - 360	43 (↑)
Triglicéridos (mg/dL)	2	782,5	779,94	231	1334	21 - 116	100 (↑)
Proteínas Totais (g/dL)	7	7,53	1,49	6,0	10,2	5,0 - 7,0	43 (↑)
Albumina (g/dL)	7	3,47	0,52	2,7	4,3	3,4 - 4,5	29 (↓)
Globulinas (g/dL)	5	4,16	1,06	3,0	5,9	1,5 - 5,0	20 (↑)
Bilirrubina Total (mg/dL)	5	0,36	0,24	0,1	0,7	0,1 - 1,0	0

Tabela 12 - Medidas de estatística descritiva de variáveis do perfil analítico, da amostra populacional de felídeos, aquando do diagnóstico de DM.

Variável (unidade)	n	Média	Desvio padrão	Mín	Máx	Valores de referência	Percentual alterado
Glicose (mg/dL)	12	430,33	80,03	333	579	70 - 110	100 (↑)
Ureia (mg/dL)	10	30,22	16,11	9,5	58,2	9 - 30	30 (↑)
Creatinina (mg/dL)	10	1,05	0,61	0,6	2,6	0,8 - 1,8	10 (↑)
ALT (U/L)	8	211,5	199,22	36	518	< 72	75 (↑)
AST (U/L)	3	81,67	54,0	49	144	< 60	33 (↑)
FAS (U/L)	8	271	311,52	76	997	32 - 155	37,5 (↑)
Proteínas Totais (g/dL)	3	8,67	1,63	7,4	10,5	5,8 - 8,4	33 (↑)
Bilirrubina Total (mg/dL)	5	3,38	3,47	0,3	8,8	0,1 - 0,5	60 (↑)

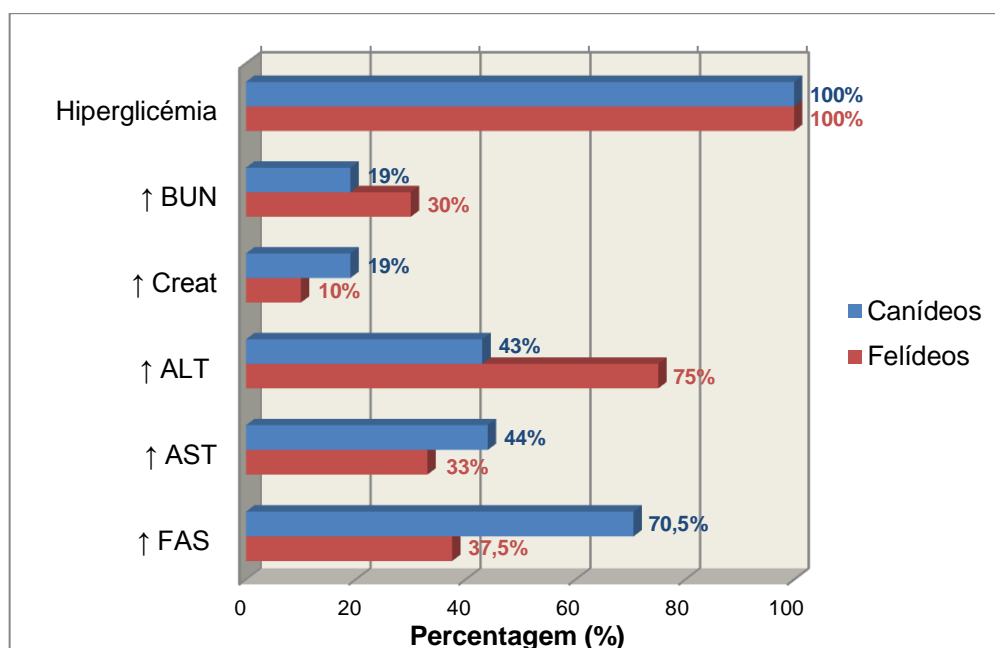
Em relação aos indicadores hepáticos, houve um aumento da ALT em 43% (9/21) dos canídeos (5% da qual era superior a 500 U/L) e em 75% dos felídeos (25% da qual era superior a 500 U/L). A AST estava aumentada em 44% (4/9) dos canídeos e em 33% (1/3) dos felídeos. A FAS estava aumentada em 70,5% (12/17) dos canídeos (47% da qual era superior a 500 U/L) e em 37,5% (3/8) dos felídeos (12,5% da qual era superior a 500 U/L).

Dos 7 canídeos avaliados em relação ao colesterol total, 3 (43%) apresentavam hipercolesterolemia, estando os restantes 4 (57%) dentro dos intervalos de referência. Apenas 2 canídeos foram testados no parâmetro triglicéridos e ambos revelaram hipertrigliceridemia. O colesterol e os triglicéridos não foram avaliados nos felídeos.

Em relação à bilirrubina total plasmática, os 5 cães avaliados tinham valores dentro do intervalo de referência. Em contraste, dos 5 felídeos testados, 3 (60%) tinham hiperbilirrubinemia.

O ionograma foi realizado naqueles pacientes (6 canídeos e 3 felídeos) cuja avaliação dos desequilíbrios hidro-electrolíticos era essencial (e quando o orçamento dos proprietários o permitia), o qual revelou que: 3 canídeos (50%) estavam com hiponatrêmia, 2 dos quais acompanhada por hipoclorêmia (33%) e um também com hipocaliêmia (17%). Os 3 felídeos tinham os valores de Na, Cl e K abaixo do intervalo de referência.

Gráfico 9 - Frequência relativa das alterações no perfil bioquímico, na amostra de canídeos e felídeos, quando do diagnóstico de DM.



3.3.3 - Alterações na urianálise

A análise de urina tipo II foi realizada em 18 dos 23 canídeos e na totalidade dos felídeos em estudo (Tabela 13 e Anexos 9 e 15). Todos os canídeos apresentavam uma densidade urinária (DU) superior a 1,025. Nos felídeos, 92% (11/12) tinha uma urina com densidade igual ou superior a 1,030, existindo 1 caso (8%) com densidade inferior (=1,012, isostenúria). Não houve alterações relevantes no valor do pH da urina, em ambas as espécies.

O exame químico revelou a presença de glicosúria (sempre 3+ ou 4+) na totalidade dos canídeos (18/18) e felídeos (12/12). A urianálise dos canídeos revelou ainda: cetonúria em 56% (10/18) dos casos; proteinúria em 17% (3/18); sangue oculto em 11% (2/18); e leucocitúria em 11% (2/18). Nenhum canídeo apresentou bilirrubinúria ou a presença de nitritos na urina (Tabela 13). A urianálise dos felídeos revelou, para além da já referida glicosúria, a presença de: cetonúria em 42% (5/12) dos casos; proteinúria e sangue oculto em 42% (5/12); leucocitúria em 17% (2/12); e bilirrubinúria em 25% (3/12). Nenhuma urianálise felina acusou a presença de nitritos (Tabela 13).

Tabela 13 - Frequências absoluta e relativa das alterações na urianálise na amostra de canídeos e felídeos, aquando do diagnóstico de DM.

Alterações na urianálise	Canídeos (n=18)		Felídeos (n=12)	
	N	%	N	%
Densidade específica ($\geq 1,025$)	18	100	11	92
Glicose (1+ ou 2+)	0	0	0	0
(3+ ou 4+)	18	100	12	100
Corpos cetónicos (1+ ou 2+)	8	44	2	17
(3+ ou 4+)	2	11	3	25
Proteína (excluindo 1+, no gato)	3	17	5	42
Bilirrubina (excluindo 1+, no cão)	0	0	3	25
Sangue oculto	3	17	5	42
Leucócitos	2	11	2	17
Nitritos	0	0	0	0

3.4 - Exames complementares: alterações ecográficas

O exame ecográfico abdominal foi realizado em 16 dos 23 canídeos e em 6 dos 12 felídeos (Tabela 14 e Anexos 6 e 12).

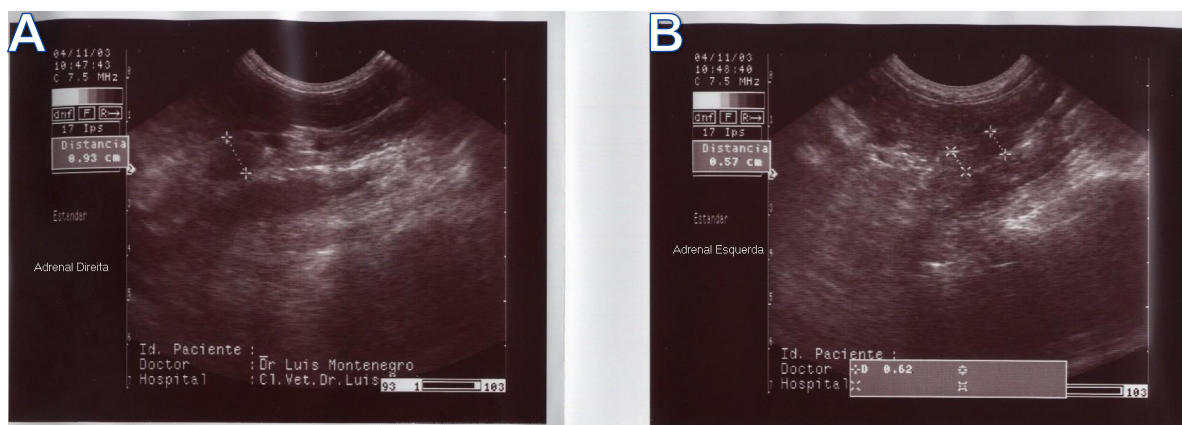
Ao nível hepático, as alterações ecográficas mais frequentes nos canídeos foram: alterações na ecogenicidade (aumento e heterogenicidade) em 37,5% (6/16), hepatomegália em 19% (3/16) e a presença de nódulos hepáticos em 19% (3/16). Um canídeo (6%) tinha sedimento intenso na vesícula biliar. Os 6 felídeos (100%) examinados apresentavam alterações na ecogenicidade hepática (6/6), 50% (3/6) revelava ainda hepatomegália e 17% (1/6) um arredondamento dos bordos hepáticos.

Tabela 14 - Frequências absoluta e relativa das alterações ecográficas na amostra de canídeos (n=16) e felídeos (n=6), aquando do diagnóstico de DM.

Alterações no exame ecográfico	Canídeos (n=16)		Felídeos (n=6)	
	N	%	N	%
Hepatomegália	3	19	3	50
Alterações na ecogenicidade hepática	6	37,5	6	100
Arredondamento dos bordos hepáticos	0	0	1	17
Nódulos hepáticos	3	19	0	0
Sedimento na vesícula biliar	1	6	0	0
Alterações nas adrenais	1	6	0	0
Quistos e alteração na ecotextura renal	0	0	2	33
Calcificações renais	2	12,5	0	0
Cálculos na bexiga	1	6	0	0
Piometra e/ou HQE	2	12,5	0	0
Quistos ovários e/ou endométricos	5	31	0	0
Alterações na ecogenicidade pancreática	2	12,5	1	17
Alterações no tracto gastro-intestinal	2	12,5	1	17

Relativamente ao aparelho urinário dos canídeos, 12,5% (2/16) apresentava calcificações renais e 6% (1/16) tinha cálculos na bexiga. A ecografia abdominal do canídeo com hiperadrenocorticismo, revelou a adrenal direita aumentada de tamanho (Figura 3).

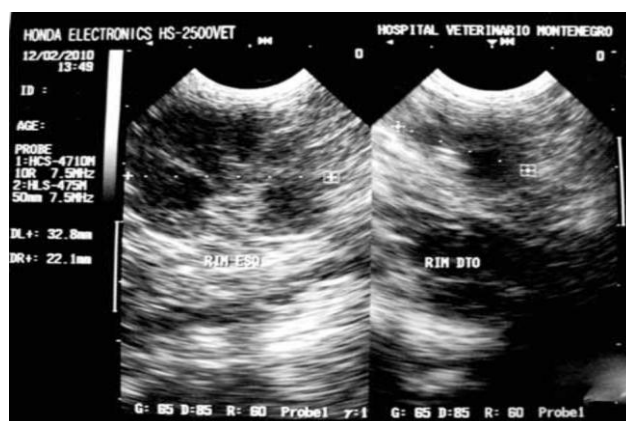
Figura 3 - Imagem ecográfica da adrenal direita e esquerda do canídeo 10 “Dolly”.
(original HVM).



Legenda: A - Adrenal direita aumentada de tamanho, com 9,3 mm de diâmetro; B - Adrenal esquerda com dimensão normal (5,7 mm de espessura).

A ecografia felina revelou a presença de vários quistos renais com tamanho variável num caso e, noutro caso, o rim direito com tamanho significativamente inferior ao rim esquerdo e alterações na ecotextura de ambos os rins (Figura 4).

Figura 4 - Imagem ecográfica de ambos os rins do felino 8 “Milk” (original HVM).



Legenda: Rim direito com tamanho significativamente inferior ao rim esquerdo e alterações na ecotextura de ambos os rins.

Em relação ao aparelho reprodutor feminino, detectou-se a presença de piómetra e hiperplasia quística do endométrio em 2 cadelas (Figuras 5 e 6) e quistos ovários uni ou bilaterais em 5 cadelas. Foram ainda observadas alterações na ecogenicidade pancreática em 12,5% (2/16) dos canídeos e em 17% (1/6) dos felídeos.

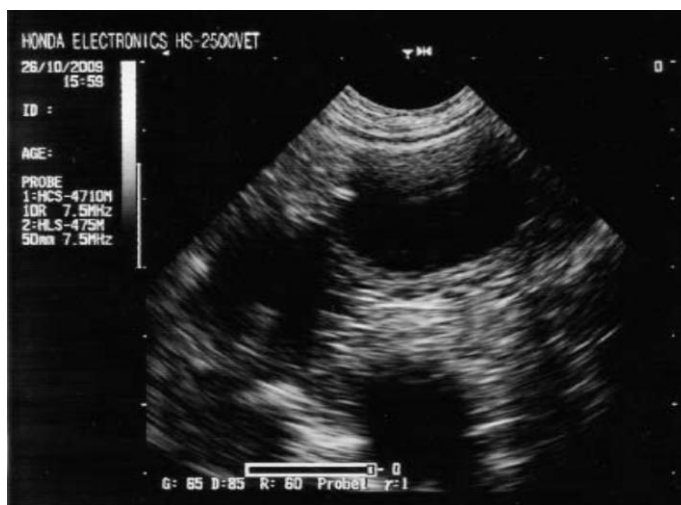
Ao nível do tracto gastro-intestinal foram detectadas alterações em 2 canídeos (um macho com espessamento e área pregueada do intestino e uma fêmea com estase intestinal) e num felídeo (um macho com espessamento ligeiro da parede intestinal) (Tabela 14).

Figura 5 - Imagem ecográfica do canídeo 1 “Alaska” (original HVM).



Legenda: Cornos uterinos aumentados de tamanho e com conteúdo hipo/anecogénico (corte transversal).

Figura 6 - Imagem ecográfica do canídeo 9 “Catita” (original HVM).



Legenda: Útero distendido e preenchido por conteúdo anecogénico, compatível com uma situação de piómetra.

3.5 - Outros exames complementares: doseamento da fructosamina sérica

O doseamento da concentração da fructosamina sérica foi realizado apenas em dois dos 23 canídeos (Tabela 15 e Anexo 5). No canídeo 5, a fructosamina foi doseada 12 meses após o diagnóstico de DM e obteve-se um valor de 394,1 $\mu\text{mol/L}$. No canídeo 19, a concentração sérica da fructosamina foi de 685 $\mu\text{mol/L}$, 6 meses após o diagnóstico de DM.

Nos felídeos, a fructosamina foi doseada em 3 dos 12 casos (Tabela 15 e Anexo 11). Nos 3 gatos, o valor da concentração sérica da fructosamina esteve sempre acima dos 600 $\mu\text{mol/L}$, após os 6 a 20 meses da data do diagnóstico da DM.

Tabela 15 - Resultados do doseamento da concentração da fructosamina sérica nos canídeos e felídeos avaliados.

	Fructosamina ($\mu\text{mol/L}$)	Tempo desde o diagnóstico de DM (em meses)	Intervalo de referência* ($\mu\text{mol/L}$)
Canídeo 5	394,1	12	250 - 343
Canídeo 19	685	6	
Felídeo 6	669,7 613,7	6 12	146 - 340
Felídeo 9	645,2 661	6 12	
Felídeo 10	669	16	
	773	20	

*Laboratório CEDIVET

3.6 - História clínica relevante e factores predisponentes (factores de risco)

A Tabela 16 apresenta as frequências absoluta e relativa de eventuais factores predisponentes (de risco) presentes na amostra de canídeos ($n=23$) e felídeos ($n=12$).

Em relação à amostra de canídeos em estudo, na altura do diagnóstico de DM, 9 das 14 (64%) cadelas inteiras estavam na fase lútea (diestro) do ciclo éstrico, o que corresponde a 39% da amostra total de canídeos.

Seis dos 23 canídeos (26%) encontravam-se a tomar corticosteróides (ou tinham terminado recentemente): quatro para o tratamento de dermatite alérgica (DAPP, de origem alimentar ou atopia) (canídeos 8,14,19 e 23); um para o tratamento coadjuvante de uma hérnia L1-L2 (canídeo 22); e um para um quadro clínico de dermatite alérgica de origem alimentar, otite crónica e tosse seca de origem traqueo-brônquica alérgica (canídeo 20).

Dois canídeos (9%) apresentavam sinais clínicos e laboratoriais indicativos/sugestivos de pancreatite (canídeos 3 e 21).

Na altura do diagnóstico de DM, existiam 7 canídeos (30%) com outras doenças concomitantes, dos quais: um tinha hiperadrenocorticismismo (canídeo 10) (Figura 7), um com epilepsia (em tratamento com fenobarbital e brometo de potássio) (canídeo 12), dois com uma hepatopatia (canídeos 2 e 13), um com doença renal (canídeo 18), um com insuficiência crónica da válvula mitral (ICVM) (canídeo 5) e um com doença periodontal grave (canídeo 11).

Relativamente à presença de infecções, esta ocorreu em 3 canídeos (13%): duas piómetras, uma aberta (canídeo 9) e uma fechada (canídeo 1), e uma pododermatite (canídeo 21).

Em relação a neoplasias, estas estavam presentes em 4 (17%) canídeos: três fêmeas com tumores mamários (canídeos 15, 16 e 22) e um macho com adenocarcinoma pancreático (canídeo 6) (Anexo 19).

No que diz respeito à espécie felídea: 2 animais (17%) tinham história de corticoterapia, um por asma felina (felídeo 5) e o outro por tosse e intolerância ao exercício (felídeo 6); e uma fêmea (8%) tinha historial de uso de anticoncepcional (acetato de megestrol) (felídeo 4).

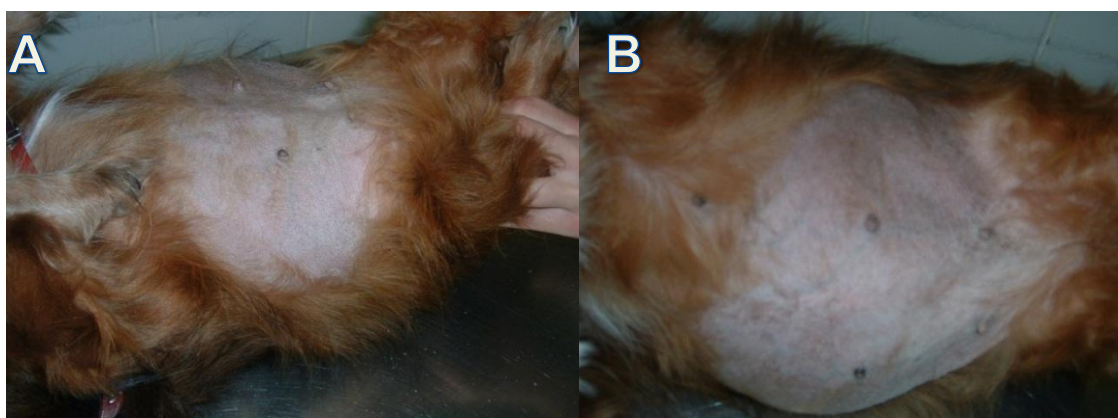
Quatro gatos (33%) tinham outras doenças concomitantes: dois com lipidose hepática (felídeos 1 e 12); um com doença hepática do complexo colangite-colangiohepatite (felídeo 2); e um com doença renal crónica (DRC) e hipertensão arterial (felídeo 8). Havia ainda um gato com história de sarna otodécica, ainda em tratamento com Amiderm®.

Tabela 16 - Frequências absoluta e relativa de eventuais factores predisponentes/de risco na amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12).

Factores predisponentes (de risco)	Canídeos (n=23)		Felídeos (n=12)	
	N	%	N	%
Diestro	9 (14 fêmeas) 9 (23 total)	64 39	-	-
Corticoterapia	6	26	2	17
Progestagénios exógenos	-	-	1	8
Pancreatite	2	9	-	-
Doenças endócrinas concomitantes	1	4	-	-
Doenças não endócrinas concomitantes	6	26	4	33
Infecções	3	13	1	8
Neoplasias	4	17	-	-
CC=4 ou CC=5	8	35	7	58

Nota: (-) ausente ou não documentado/não registado.

Figura 7 - Canídeo 10 “Dolly” com hiperadrenocorticismo e DM (originais HVM).



Legenda: A - alopecia bilateral simétrica na face ventral do abdómen; B - pele fina e veias abdominais visíveis.

3.7 - Evolução clínica da doença

3.7.1 - Complicações associadas (a curto, médio e longo prazo)

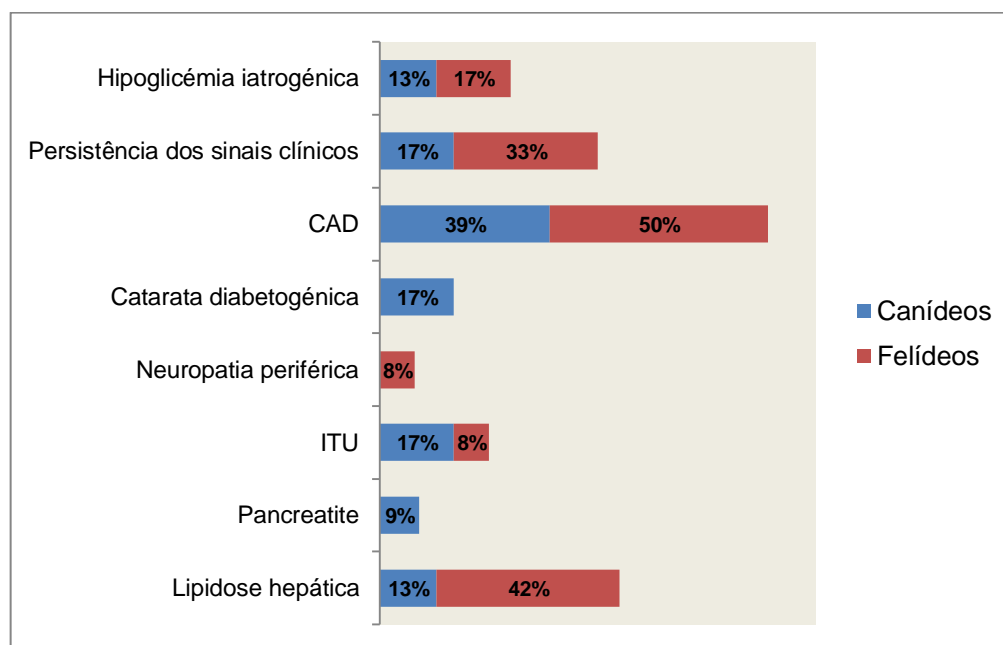
O Gráfico 10 apresenta as principais complicações clínicas associadas à diabetes que foram identificadas e surgiram logo na altura do diagnóstico, bem como com o passar do tempo e evolução da doença.

A CAD foi a complicação mais frequente em ambas as espécies, em 39% dos canídeos (9/23) e 50% dos felídeos (6/12).

Dos 9 canídeos que tiveram pelo menos um episódio de CAD, em 7 estava presente aquando do diagnóstico da DM e nos outros 2 surgiu durante o tratamento (insulinoterapia e dieta adequada), a 1 mês e a 7 meses após o diagnóstico. Nos felídeos, em 5 casos a CAD ocorreu logo aquando do diagnóstico da DM e, num caso 2 meses após o diagnóstico (com insulinoterapia e dieta apropriada).

Três canídeos (13%) e 2 felídeos (17%) foram hospitalizados com tremores, ataxia e/ou convulsões, associados a erros na administração da insulina por parte dos seus donos (hipoglicémia iatrogénica). Em 4 canídeos (17%) e em 4 felídeos (33%), houve persistência dos sinais clínicos, especialmente da poliúria e polidipsia.

Gráfico 10 - Frequência relativa de complicações associadas à DM (a curto, médio e longo prazo), na amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12).



As cataratas de origem diabética foram relatadas em 4 canídeos (17%), em diferentes fases de evolução da doença: na altura do diagnóstico da DM (Figura 8) e, 5 meses (Figura 9), 6 meses (Figura 10) e 16 meses depois do diagnóstico da DM.

Na espécie canina houve ainda 4 casos de ITU (3 por *Escherichia coli* e 1 por *Staphylococcus aureus* Meticilina-Sensível) (17%), 2 com um quadro de pancreatite (9%) e 3 com lipidose hepática (13%).

Na espécie felina surgiram 3 casos de DRC (25%), 5 casos de lipidose hepática (42%), um caso de ITU (por *Escherichia coli*) (8%) e um caso de neuropatia periférica (8%) (Figura 11).

Figura 8 - Catarata diabetogénica do canídeo 7 “Branca”, aquando do diagnóstico de DM (original HVM).



Figura 9 - Catarata diabetogénica do canídeo 20 “Queen”, 5 meses depois do diagnóstico de DM (originais HVM).

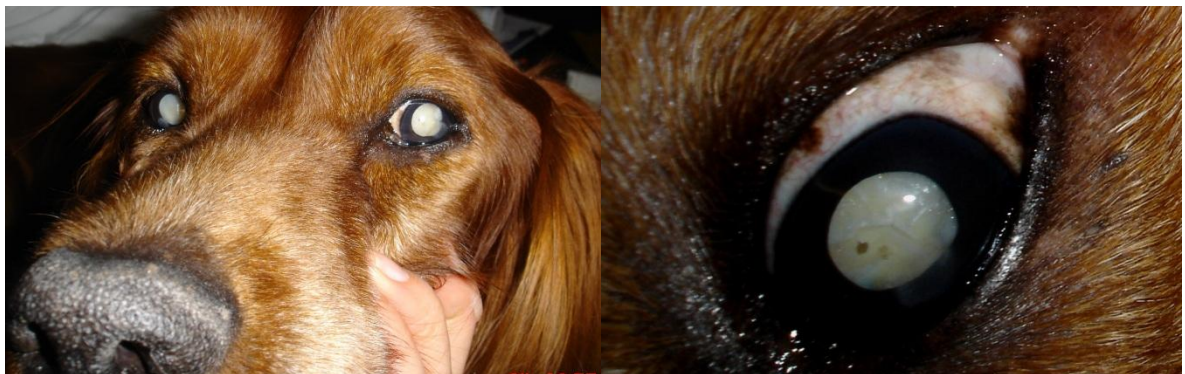
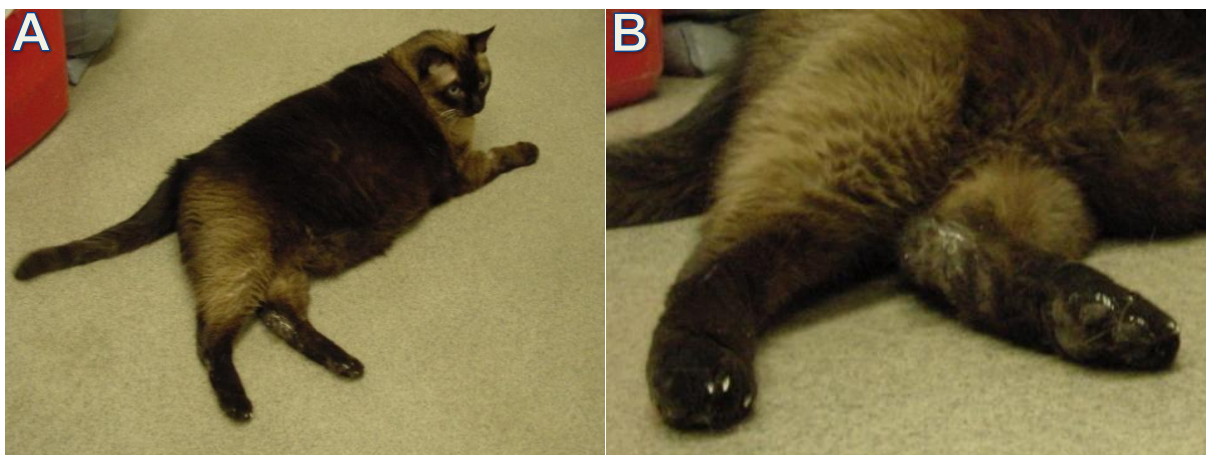


Figura 10 - Catarata diabetogénica do canídeo 3 “Bambi”, 6 meses depois do diagnóstico de DM (originais HVM).



Figura 11 - Felídeo 10 “Riquinho” aquando do diagnóstico de DM (originais HVM).



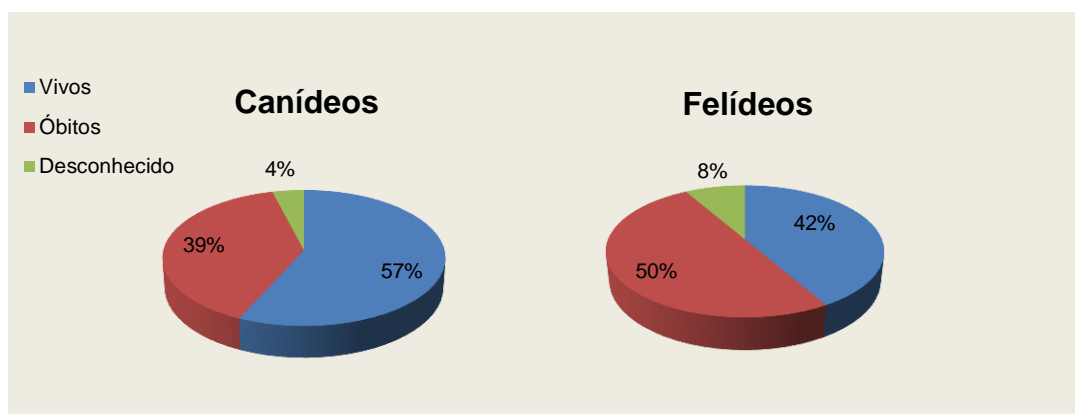
Legenda: A - Felídeo 10 (“Riquinho”) que se recusava a andar e a ficar em estação. É evidente a sua obesidade; B - Lesão por fricção do MPE do mesmo felídeo. Posteriormente, foi diagnosticado com uma neuropatia periférica.

3.7.2 - Evolução e tempo de sobrevivência

Dos 23 canídeos em estudo, 13 (56,5%) estão a conviver com a doença (6 bem controlados e 7 com mau ou difícil controlo e várias complicações associadas), com um período de tempo de sobrevivência, após o diagnóstico, a variar de 1 mês a 36 meses (média de $11,88 \pm 11,21$ meses). Um canídeo (4,3%) nunca mais voltou às consultas de controlo. Em relação aos restantes 9 canídeos, 4 (17,4%) tiveram uma morte natural associada a complicações da diabetes e de outras doenças concomitantes e à falta de resposta aos cuidados médicos instituídos, num período entre 12 horas a 10 dias (média de $3,38 \pm 4,46$ dias) após o diagnóstico. Os outros 5 (21,7%) foram submetidos a eutanásia por questões de ética e bem estar animal, bem como por limitações económicas, entre 6 dias a 30 meses (média de $9,64 \pm 12,90$ meses) após o diagnóstico (Gráfico 11).

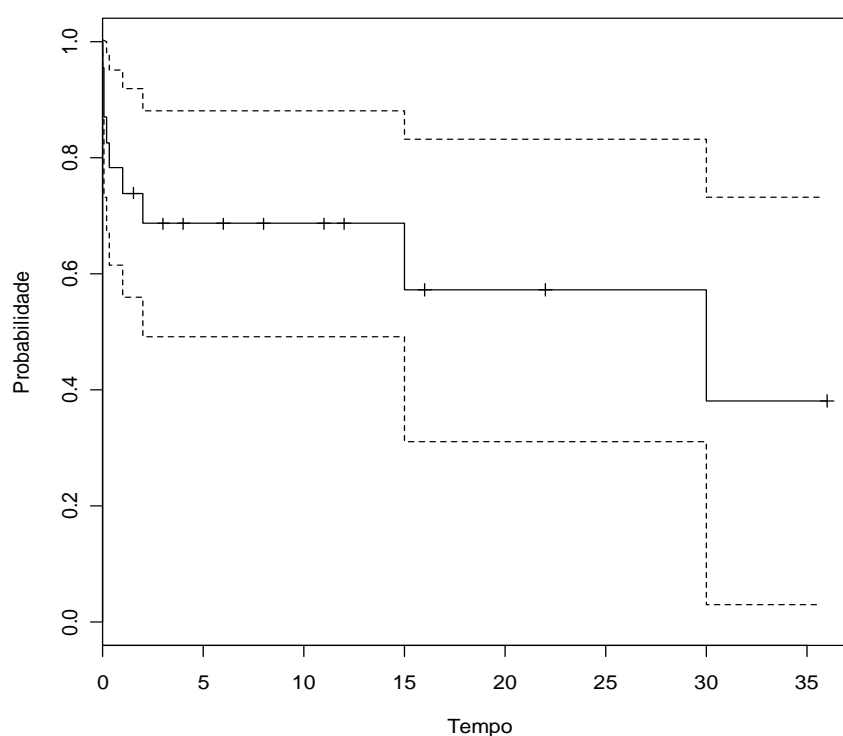
Relativamente aos 12 felídeos em estudo, 5 (41,7%) aprenderam a conviver com a diabetes (2 bem controlados e 3 com muito difícil controlo e várias complicações associadas), com um período de sobrevivência, após o diagnóstico, a variar de 4 meses a 24 meses (média de $14,40 \pm 7,80$ meses). Também houve um felídeo (8,3%), do qual se perdeu o contacto. Em relação aos restantes felídeos, 2 (16,7%) tiveram uma morte natural associada a complicações da diabetes e de outras doenças concomitantes e à falta de resposta aos cuidados médicos instituídos, num período entre 12 horas e 10 dias, após o diagnóstico. Os outros 4 (33,3%) foram submetidos a eutanásia por questões de ética e bem estar animal, bem como por limitações económicas, entre 1 dia e 15 meses (média de $7,26 \pm 6,59$ meses) após o diagnóstico (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Evolução da DM na amostra de canídeos (n=23) e felídeos (n=12).



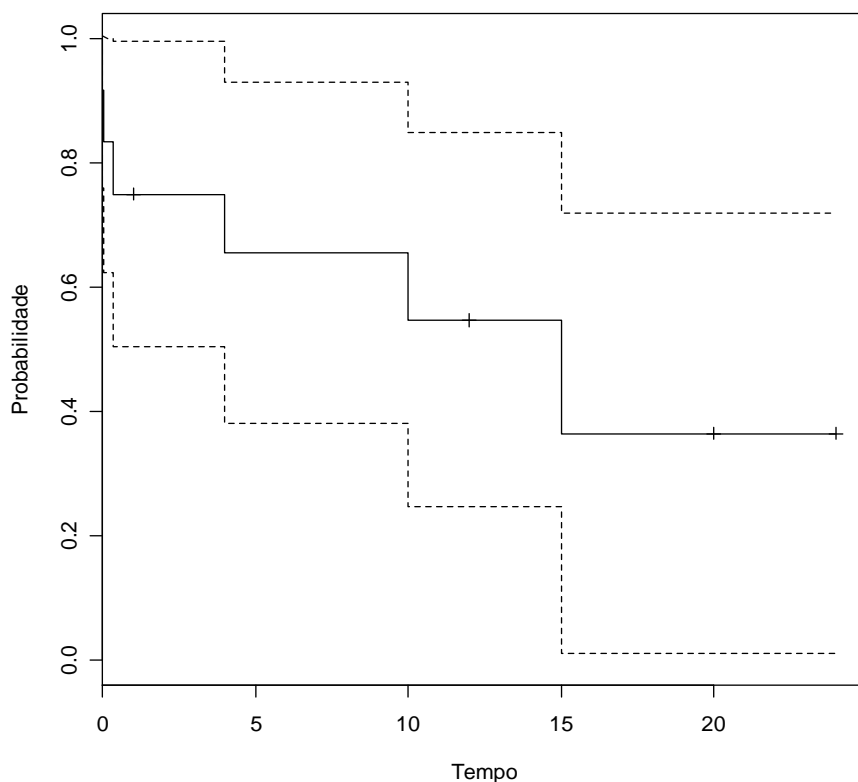
Para fazer uma abordagem em termos de prognóstico, foram avaliados os tempos de evolução da doença e sobrevida dos animais, utilizando o método de Kaplan-Meier (Gráficos 12 e 13, Anexos 16 e 17).

Gráfico 12 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para a espécie canídea (em meses).



Legenda: — curva de sobrevivência; + censurado; ----- Intervalo de Confiança.

Gráfico 13 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para a espécie felídea (em meses).



Legenda: — curva de sobrevivência; + censurado; ---- Intervalo de Confiança.

Relativamente à espécie canídea, a análise do Gráfico 12, demonstra que 1 mês após o diagnóstico, a probabilidade de sobrevivência estimada é de $73,9 \pm 0,09\%$ (IC=95%). Ao fim de 15 meses, a probabilidade de sobrevivência estimada desce para $57,2 \pm 0,13\%$ e após 30 meses, é de apenas $38,1 \pm 0,18\%$.

Em relação à espécie felídea, a análise do Gráfico 13, revela que 1 mês após o diagnóstico, a probabilidade de sobrevivência estimada é de $75 \pm 0,13\%$ (IC=95%). Ao fim de 4 meses, a probabilidade de sobrevivência estimada é de $65,6 \pm 0,14\%$ e aos 15 meses, há uma quebra para $36,5 \pm 0,18\%$.

Com base nestes resultados, aparentemente, a espécie canídea parece ter um melhor prognóstico em relação à evolução da doença e tempo de sobrevivência. No entanto, a comparação das curvas de sobrevivência entre as duas espécies, através da aplicação do teste Log-Rank ($p=0,5266$, IC=95%), demonstra que não há uma diferença estatisticamente significativa, entre as duas espécies, em relação ao tempo de sobrevivência (Anexo 18).

4 - Discussão

4.1 - Caracterização epidemiológica da amostra populacional em estudo

4.1.1 - Idade dos animais

O presente estudo demonstrou que a DM é uma doença que ocorre tipicamente em canídeos e felídeos adultos, de meia-idade a geriátricos.

A idade média dos canídeos diabéticos foi de $9,15 \pm 2,77$ anos (pico aos 10 anos), estando a maioria (61%) na faixa etária dos 9 ou mais anos, no momento do diagnóstico de DM. Estes resultados aproximam-se dos citados por vários autores, que referem: um pico de ocorrência entre os 7 e 11 anos, com 70% dos pacientes com mais de 7 anos (Monroe, 2009); um pico de prevalência entre os 7 e 9 anos (Fall, Hamlin, Hedhammar, Kampe & Egenvall, 2007; Nelson, 2010); uma maior prevalência em canídeos com 5 ou mais anos (Reusch et al., 2010) e com 7 ou mais anos (Davison, Herrtage & Catchpole, 2005; Rand et al., 2004); um pico de incidência entre os 10 e 15 anos (Guptill et al., 2003). No entanto, Marmor et al. (1982) e Nelson (2006) referem que a DM é uma endocrinopatia que pode ocorrer em qualquer idade, num intervalo entre os 4 e os 14 anos. No presente estudo, obteve-se uma variação de idades ao diagnóstico entre 1,5 e 14 anos, o que confirma essa variabilidade de idades.

A DM juvenil, ou seja, em cães com menos de um ano de idade, é rara (Monroe, 2009; Nelson, 2010; Reusch et al., 2010) e poderá estar associada a aplasia/hipoplasia ou atrofia congénita das células- β (Atkins, Hill & Johnson, 1979; Atkins et al., 1988; Brenner, Harkin, Andrews & Kennedy, 2009; Kang, Na, Mo, Chang & Yang, 2008; Kramer, 1981). Gupta et al. (2003) demonstraram que numa amostra de 6860 cães diagnosticados com DM, apenas 2,2% (154 cães) tinha idade inferior a 1 ano. Num outro estudo retrospectivo com 500 cães diabéticos, realizado por Catchpole et al. (2005), apenas 1,8% (9 cães) tinha menos de 12 meses de idade. No presente estudo, não houve nenhum caso, o que não é surpreendente tendo em conta o pequeno tamanho da amostra utilizada. No entanto, é importante referir que um dos canídeos tinha apenas 18 meses, aquando do diagnóstico de DM, e era de uma raça pura (*Cavalier King Charles Spaniel*). Desde os 8 meses de idade que este cão apresentava atrasos de crescimento e várias alterações clínico-laboratoriais e comportamentais, compatíveis com DM, não se podendo excluir a possibilidade de se tratar de um caso de DM juvenil, com uma forte base congénita/hereditária. A confirmação teria de ser feita pela análise histopatológica de biópsia pancreática, a qual não foi realizada.

Os felídeos foram diagnosticados a uma idade média de $9,83 \pm 4,11$ anos (variação de 2 a 14 anos e pico aos 14 anos), estando metade (50%) na faixa etária dos 12 ou mais anos.

Estes resultados estão de acordo com os citados por vários autores. Com efeito, Panciera et al. (1990) demonstraram que os gatos com 7 a 10 anos, em comparação com os de idade inferior a 7 anos, têm uma probabilidade 8 vezes maior de se tornarem diabéticos e os gatos com mais de 14 anos, estão 14 vezes em maior risco de se tornarem diabéticos.

Nelson (2006) e Reusch et al. (2010) referem que a diabetes pode afectar felinos de qualquer idade, apesar de a grande maioria ter mais de 9 anos (média de 10 anos) na altura do diagnóstico, com um pico de incidência entre os 10 e 13 anos (Norsworthy, Crystal, Grace & Tilley, 2011; Rand et al., 2004). Outros estudos também demonstram que o risco aumenta com a idade (Prahl et al., 2007), havendo mais gatos diagnosticados a idades médias mais avançadas, tal como 10.9 anos (Lederer et al., 2009), 11 anos (Crenshaw & Peterson, 1996) e 10,1 anos (Lund, 2011).

A DM em gatos jovens com menos de 1 ano de idade é extremamente rara (Root, Johnson, Allen & Johnston, 1995; Woods, Panciera, Snyder, Jackson & Smedes, 1994), não havendo, no presente estudo, nenhum gato nessa faixa etária.

4.1.2 - Condição corporal

No presente estudo, a avaliação da condição corporal revelou que mais de metade da amostra de felídeos (59%) tinha excesso de peso ou obesidade, 33% tinha peso ideal e apenas 8% foram considerados magros, no momento do diagnóstico da DM. Estas proporções são concordantes com as apresentadas por Reusch et al. (2010), que referem percentagens de 50-60%, 30-40% e 5-10%, respectivamente.

Em contraste, mais de metade dos cães (52%) tinha um peso considerado óptimo, 35% estava com excesso de peso ou obesos e 13% estava com peso abaixo do ideal.

A comparação da condição corporal entre as duas espécies, vem reforçar que a obesidade ou o excesso de peso têm um papel, como factor de risco para a DM, maior na espécie felídea que na canídea, sendo mesmo considerado como o principal factor na etiologia da resistência à insulina (Hess, 2010; Hoening, 2002; Kil & Swanson, 2010; Nelson, 2006; Reusch et al., 2010). A associação directa entre a obesidade e a resistência à insulina, está bem documentada na espécie felídea (Hoening et al., 2007a; Lund, 2011; Rotlewicz, Gallelli, Blatter, Miceli & Castillo, 2010; Scott-Moncrieff, 2010; Wilkins, Long, Waldron, Ferguson & Hoenig, 2004). Com efeito, foi demonstrado que os gatos com excesso de peso ou obesos apresentam uma probabilidade de 3,9 vezes superior de desenvolverem DM, do que os gatos com peso ideal (Scarlett & Donoghue, 1998). Hoening e seus colaboradores (2000) demonstraram que um aumento de, aproximadamente, 50% no índice de massa corporal (IMC) nos gatos, é acompanhado por uma diminuição na sensibilidade à insulina de cerca de 60% e Appleton et al. (2001) que um ganho médio de peso de 1,9 Kg, estava associado a uma redução de 52% na sensibilidade dos tecidos à insulina, acrescentando que era acompanhada por uma hiperinsulinémia compensatória.

A hiperinsulinémia associada à obesidade é considerada como um factor crucial no desenvolvimento da diabetes mellitus felina (Case, Carey, Hirakawa & Daristotle, 2000). Appleton et al. (2001) demonstraram ainda que os gatos magros com resistência à insulina, tinham um risco maior de desenvolver intolerância à glicose ao aumentarem de peso.

Outros estudos revelaram resultados bastante similares, onde por cada quilo de aumento de peso havia uma perda de 31% na sensibilidade à insulina, acrescentando, no entanto, que a perda de peso iria normalizar a sensibilidade à insulina (Hoening et al., 2007a).

A obesidade induz alterações na secreção de insulina e afecta a sua acção, quer por alterações no receptor de insulina, quer por defeitos pós-receptor (Nelson, 2006). Um dos mecanismos propostos para explicar a resistência à insulina induzida pela obesidade, é a correlação positiva/directa existente entre a quantidade de triglicéridos do músculo esquelético e a expressão do gene TNF- α (factor de necrose tumoral alfa), bem como a correlação negativa/indirecta com a expressão do transportador GLUT-4 (Brennan, Hoenig & Ferguson, 2004; Mingrone et al., 2002).

Em condições normais, a insulina activa a cascata intracelular envolvida na activação dos transportadores de glicose GLUT-4, os quais facilitam a entrada da glicose para o interior das células. Nos gatos obesos, tal como nos seres humanos, o aumento da concentração de triglicéridos nos tecidos musculares, parece ter um papel significativo na redução da expressão de GLUT-4, com a diminuição da translocação de GLUT-4 de um *pool* intracelular para a membrana plasmática das células adiposas e musculares e a mobilização desse transportador proteico para as fracções microssomais no tecido adiposo (Brennan et al., 2004; Mingrone et al., 2002; Wilkins et al., 2004). Brennan et al. (2004) acrescentaram ainda que esta alteração na expressão de GLUT-4, ocorre antes de o animal apresentar sinais clínicos de intolerância à glicose.

Por outro lado, a citocina pró-inflamatória TNF- α , secretada pelo tecido adiposo, linfócitos e macrófagos, também está envolvida no processo de resistência à insulina. Esse factor endócrino, está aumentado nos animais obesos e vai levar à redução da autofosforilação do receptor de insulina estimulada pela própria insulina, inibição subsequente da fosforilação de IRS-1 (substratos para o receptor de insulina 1) e redução da expressão de GLUT-4 (Carvalho, Colaço & Fortes, 2006; Coppack, 2001).

O padrão de deposição de gordura nos indivíduos obesos, também parece influenciar o grau de resistência à insulina. Geralmente, nos seres humanos, a obesidade central/abdominal (visceral) está associada a uma maior resistência à insulina e risco de diabetes, quando comparada com a obesidade periférica (gordura subcutânea) (Kissebah, 1996; Mathieu, Poirier, Pibarot, Lemieux & Després, 2009). Curiosamente, os gatos de raça Birmanesa com excesso de peso, tendem a acumular essa gordura ao nível abdominal, em vez de gordura subcutânea inguinal encontrada em gatos domésticos com excesso de peso (Rand et al., 2004).

No entanto, um estudo de Hoening et al. (2007a) realizado com recurso a ressonância magnética, demonstrou que os gatos obesos apresentavam uma gordura abdominal, igualmente distribuída ao nível subcutâneo e intrabdominal, sugerindo que ambas podem estar envolvidas na resistência à insulina.

No entanto, é importante referir que, apesar da obesidade induzir insulino-resistência, nem todos os gatos obesos irão desenvolver DM tipo 2. Num gato obeso, mas com células- β saudáveis e funcionais, vai haver uma resposta de adaptação à obesidade e à insulino-resistência, com o aumento de secreção de insulina, de forma a manter uma tolerância normal à glicose. No entanto, uma disfunção nas células- β , pode conduzir a uma redução na tolerância à glucose e levar, eventualmente, a DM tipo 2 (O'Brien, 2002; Rios & Ward, 2008; Yano et al., 1981b).

Nos cães, tal como nos gatos, a obesidade conduz a alterações na tolerância à glicose e na sensibilidade à insulina (Gayet et al., 2004; Klinkenberg, Sallander & Hedhammar, 2006; Laflamme, 2005) e foram identificadas pequenas quantidades de IAPP nas ilhotas de Langerhans de alguns cães (Feldman & Nelson, 1996). No entanto, na espécie canídea estas alterações são limitadas e a obesidade não parece funcionar como um factor de risco significativo para o desenvolvimento da diabetes (German, 2006; Hoening, 2002; Rand, Appleton, Fleeman & Farrow, 2003). Esta diferença entre as duas espécies, está relacionada com a maior prevalência de DM tipo 1 nos cães e tipo 2 nos gatos. Contudo, uma vez que a obesidade pode contribuir para um mau controlo da diabetes, deve ser sempre levada em consideração, independentemente da espécie (Laflamme, 2005; Mattheeuws, Rottiers, Kaneko & Vermeulen, 1984; Zoran, 2010).

4.1.3 - Sexo e estado reprodutivo

No presente estudo, 70% (16/23) dos canídeos eram fêmeas e os restantes 30% (7/23) machos, o que demonstra uma maior predisposição do género feminino, numa relação de 2,3 fêmeas para 1 macho. Este predomínio do sexo feminino corrobora o citado por outros autores: fêmeas afectadas duas (Fleeman & Rand, 2001; Foster, 1975) a três vezes mais que os machos (Martin & Crump, 2003; Nelson, 2010). No entanto, vários autores (Catchpole et al., 2005; Davison et al., 2005; Monroe, 2009; Reusch et al., 2010) referem um decréscimo na proporção de fêmeas de valores acima de 70% para cerca de 50 a 55%.

Existe ainda um estudo de Hume, Drobatz e Hess (2006), no qual 53% de uma amostra constituída por 127 cães com CAD, era do género masculino. Tal facto, poderá ser explicado pela prática, cada vez mais frequente em muitos países, de esterilização das cadelas enquanto jovens e, consequentemente pela diminuição da prevalência de diabetes associada ao diestro. Por outro lado, o uso de progestagénios exógenos, devido ao risco associado, também é cada vez mais desaconselhado pelos médicos veterinários. No entanto, essa tendência não foi verificada neste estudo.

Com efeito, das 16 fêmeas apenas 2 eram esterilizadas, estando as restantes 14 fêmeas inteiras e, desta forma, com o risco acrescido de antagonismo crónico/resistência à insulina, sofrido pelas cadelas durante o diestro (fase lútea).

Em contrapartida, na espécie felina o género dominante foi o masculino com uma frequência relativa de 75% (9/12) contra 25% de fêmeas (3/12), numa relação de 3 machos para 1 fêmea. Vários autores referem a maior prevalência do sexo masculino, em proporções semelhantes ou ligeiramente inferiores às obtidas neste estudo (Crenshaw & Peterson, 1996; Lund, 2011; Nelson, 2010; Rand et al., 2004; Reusch et al., 2010). Martin & Crump (2003) referem o predomínio dos machos, mas numa proporção (1,5 para 1) bastante inferior à encontrada neste estudo. A razão para esta maior incidência nos gatos machos poderá estar associada a dois factores. O primeiro é a tendência dos gatos do sexo masculino para terem uma sensibilidade à insulina inferior (37% mais baixo) à das fêmeas, enquanto animais com uma condição corporal óptima. O eventual aumento de peso vai piorar a situação, diminuindo ainda mais a sensibilidade à insulina (Appleton et al., 2001). O segundo factor é a maior predisposição dos gatos machos, especialmente os castrados, para a obesidade em relação às fêmeas (Robertson, 1999; Scarlett, Donoghue, Saidla & Wills, 1994), uma vez que quando são alimentados pelo sistema *ad libitum*, os machos ganham mais peso do que as fêmeas (Rand & Martin, 2001). Por outro lado, um estudo de Kley et al. (2009) demonstrou que existem diferenças nos mecanismos de regulação do metabolismo da glicose hepática entre os gatos machos obesos e as fêmeas obesas, sugerindo que nas fêmeas obesas o aumento do ciclo do piruvato funcionaria como um mecanismo de controlo na modulação da produção de glicose endógena. Isto iria diminuir o stress oxidativo hepático e permitir uma maior oxidação de ácidos gordos, funcionando como um mecanismo de protecção, o que poderá ser um factor importante para explicar o menor risco dos felídeos fêmea obesos progredirem para DM.

4.1.4 - Raça

No presente estudo, mais de metade (57%, 13/23) da amostra canídeos não tinha raça definida. As raças que se destacaram foram o *Cocker Spaniel* (9%, 2/23) e o Pequinês (9%, 2/23). Houve ainda um caso (4%) em cada uma das seguintes raças: *Husky* Siberiano, Caniche médio, *Labrador Retriever*, *Yorkshire Terrier*, Dálmata e *Cavalier King Charles Spaniel*. No entanto, é importante salientar que o facto de não ter um grupo de controlo para cada raça, ou seja, não conhecer os números absolutos da população de cada raça em Portugal, não me permite tirar conclusões, podendo, estes resultados, ser apenas um reflexo das raças mais populares no nosso país.

A DM está documentada na maioria das raças, bem como, em cães sem raça definida (Feldman & Nelson, 1996).

Guptil e seus colaboradores (2003) demonstraram que os cães de raça pura tinham menor risco de se tornarem diabéticos que os cães cruzados ou sem raça definida, o mesmo ocorreu no presente estudo.

As raças *Samoyedo* (Kimmel et al., 2002), *Terrier* (*Australian*, *Border*, *Cairn*, *Fox*, *Manchester*, *Tibetan*, *West Highland White*, *Yorkshire*), *Schnauzer* miniatura, *Beagle* e *Caniche* (miniatura e *toy*) são indicadas como as com maior risco relativo de desenvolver diabetes (Catchpole et al., 2005; Feldman & Nelson, 1996; Hume et al., 2006; Marmor et al., 1982; Reusch et al., 2010). Outros estudos epidemiológicos incluem ainda as raças *Pug* (Hess et al., 2000a), *Schnauzer Standard*, *Keeshond*, *Bichon Frisé*, *Spitz*, *Husky* Siberiano (Guptil et al., 2003), *Elkhounds* (Fall et al., 2010), *Rotweiller* (Rand et al., 2004) e *Collie* (Davison et al., 2005). A raça *Caniche* é indicada, pela grande maioria dos autores, como uma das raças com maior probabilidade de desenvolver DM, no entanto, os cruzamentos selectivos dos três tipos de *Caniche* diminuem a predisposição do *Caniche* médio à DM e predispõe os *Caniche toy* e miniatura (Gershwin, 1975; Hoeing, 2002). Curiosamente, no presente estudo, havia um *Caniche* mas de tamanho médio.

As raças referidas com um menor risco relativo são: *Pastor Alemão*, *Cocker* e *Springer Spaniel* (Catchpole et al., 2005), *Boxer* (Marmor et al., 1982), *Golden Retriever* (Reusch et al., 2010), *American Pit Bull Terrier* (Hess et al., 2000a) e *Pequinês* (Feldman & Nelson, 1996). Guptil et al. (2003) referem ainda as raças *Labrador Retriever* e *Dálmata*, como tendo um baixo risco de desenvolver DM. Curiosamente, as raças encontradas neste estudo foram, principalmente, as consideradas com um menor risco relativo. Com efeito, houve dois *Cocker Spaniel*, dois *Pequinês*, um *Labrador Retriever* e um *Dálmata*.

Esta diferença entre raças com maior e menor risco relativo de desenvolver DM, sugere a existência de uma forte componente genética na base da doença.

A análise genética entre as diferentes raças, sugere que os genes de resposta imunitária DLA (*Dog Leucocyte antigen*, equivalente ao MHC classe 2 humano) localizados no cromossoma 12 canino (Debenham et al., 2005), têm um papel na determinação da susceptibilidade à diabetes canina: com uma sobre-representação de 3 haplótipos (DLA-DRB1*009/DQA1*001/DQB1*008; DLA-DRB1*015/DQA1*006/DQB1*023 e o DLA-DRB1*002/DQA1*009/DQB1*001) e uma sub-representação de um haplótipo (DLA-DQA1*004/DQB1*013) na população diabética, o que sugere que este poderá ser um haplótipo protector (Catchpole, Kennedy, Davison & Ollier, 2008; Kennedy et al., 2006). O estudo genético realizado por Short et al. (2007) identificou ainda, na raça *Cavalier King Charles Spaniel*, uma das raças identificadas no presente estudo, um haplótipo do gene IL-10 associado à diabetes. Estes resultados vêm de certa forma explicar a base genética para as diferenças na susceptibilidade à doença, entre as diferentes raças. No entanto, a DM é uma doença complexa e é provável que haja muitos outros genes envolvidos, o que requer uma maior investigação.

Além disso, ainda é preciso determinar os factores de risco ambientais que estão envolvidos no desencadeamento da doença clínica, num indivíduo geneticamente susceptível.

Relativamente à amostra de felídeos, a grande maioria (75%) era Europeu Comum (Doméstico de Pêlo Curto), existindo apenas dois gatos Persa e um Siamês. Esta distribuição rácica, provavelmente, será mais um reflexo da sobre-representação do Europeu Comum na população felina em Portugal, do que uma predisposição rácica real.

Para a espécie felídea, não parece existir um consenso em relação às raças mais predispostas e com maior risco relativo. Existem vários estudos realizados na Austrália, Nova Zelândia e Reino Unido ao longo da última década, que demonstram uma maior prevalência da DM na raça Sagrado da Birmânia (ou Birmanesa) (Lederer et al., 2009; McCann et al., 2007; Rand et al., 1997; Wade et al., 1999), o que poderá estar associada a alterações no metabolismo dos triglicéridos (*clearance* dos triglicéridos mais lenta, hiperlipidémia) (Kluger et al., 2009) e/ou ao já referido padrão de deposição de gordura nessa raça. No entanto, nenhum dos gatos do presente estudo era dessa raça, o que poderá ser facilmente explicado pelo facto de esta ser uma raça muito pouco conhecida e pouco popular em Portugal, ao contrário dos países referidos, onde aquela raça está sobre-representada. Em contraste, estudos retrospectivos realizados na América do Norte, demonstram que não existe nenhuma raça em particular associada a um maior risco de desenvolvimento de DM (Crenshaw & Peterson, 1996; Panciera et al., 1990) e que os gatos de raça pura têm menor risco do que os gatos sem raça definida ou cruzados (Prahl et al., 2003). Um estudo mais recente de Lund (2011), também dos EUA, refere uma maior prevalência da DM nas seguintes raças felinas: *Maine Coon*, o Doméstico de Pêlo Comprido, o Azul da Rússia, o Siamês e o Doméstico de Pêlo Curto; quando comparado com as raças felinas: *Bengal*, *Ragdoll* e Persa.

A existência ou não de uma predisposição genética na DM felina, ainda não está completamente esclarecida, uma vez que, apesar da evidente prevalência de gatos Birmaneses diabéticos em determinados países, não existem dados epidemiológicos que sustentem de forma rigorosa uma componente hereditária da doença (Rand et al., 2004).

4.2 - Caracterização clínica da amostra populacional em estudo

4.2.1 - Tipo clínico de DM

Apesar da CAD ser considerada uma complicação da DM, 30,4% dos cães e 41,7% dos gatos tiveram como primeiro diagnóstico a CAD.

Em relação à espécie canídea, a percentagem de animais com CAD no momento do diagnóstico, obtida no presente estudo, foi próxima dos 35,7% citados por Poppl & González (2005), mas significativamente inferior aos 57,4% obtidos por Causmaecker et al. (2009) e aos 65% de Hume et al. (2006).

Relativamente aos felídeos, num estudo retrospectivo de Crenshaw & Peterson (1996), 36,5% dos gatos estavam com CAD, percentagem muito próxima à obtida no presente estudo. Segundo Rand (2007), aproximadamente 12% a 37% dos gatos diabéticos, apresentam cetoacidose no momento do diagnóstico de DM.

A presença de CAD aquando do diagnóstico de DM, resulta de uma falha no reconhecimento dos sinais característicos de DM por parte dos proprietários, um evento stressante recente indutor da descompensação, ou dificuldade em observar um animal em particular, numa habitação com múltiplos animais domésticos. Este estudo, demonstrou que muitas vezes os donos dos animais não notam as alterações características da diabetes, e o animal é apresentado à consulta com um quadro de CAD.

4.2.2 - Exame clínico: sinais clínicos e exame físico

O quadro clínico clássico da diabetes, com as quatro manifestações clínicas características (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso), incessantemente citado na literatura científica (Feldman & Nelson, 1996; Martin & Crump, 2003; Nelson, 2010; Reusch et al., 2010), foi registado em apenas dois canídeos, não estando presente em nenhum felídeo. No entanto, a combinação entre poliúria e polidipsia (PU/PD), foram os sinais clínicos mais frequentes, estando presente em 87% dos canídeos e em 83% dos felídeos. A combinação de PU/PD com a perda de peso também foi frequente (44% dos canídeos e 43% dos felídeos). Curiosamente, a presença simultânea de polifagia foi identificada em 35% dos cães, mas não nos gatos. Os sinais clínicos clássicos poliúria e polidipsia resultam da diurese osmótica secundária à hiperglicémia. A perda de glicose na urina e a cetonúria promove uma diurese osmótica (poliúria), efeito compensado pelo aumento da ingestão de água (polidipsia). A perda de peso ocorre como resultado da mobilização de lipídios periféricos (gordura) e proteínas (músculo), para realizar a gliconeogénese hepática. Este fluxo de precursores induz a lipídose hepática, a qual pode ser detectada clinicamente como hepatomegália (Herrera, 2007). A polifagia ocorre em cães e gatos com uma deficiência de insulina grave, uma vez que o centro de saciedade, no hipotálamo, requer a presença de insulina para manter as concentrações de glicose e para assegurar as necessidades nutricionais do corpo (Feldman & Nelson, 1996).

A prostração, letargia, anorexia, vômito e desidratação foram mais frequentes nos animais com CAD do que nos com DM não complicada. Outros sinais, tais como a distensão abdominal, dor abdominal ou diarreia, foram menos frequentes e geralmente estão associados a doenças concomitantes (Chastain, 1981; Hume et al., 2006; Kerl, 2001), como piómetra e pancreatite.

Este estudo demonstrou que o estado clínico do animal aquando do diagnóstico, geralmente, depende da rapidez de resposta por parte dos donos, bem como, da gravidade da doença subjacente, tal como referido por Feldman e Nelson (1996) e Hume et al. (2006).

Muitas vezes, os donos dos animais não notam as alterações características da diabetes e o animal é apresentado à consulta com um quadro de CAD.

4.3 - Caracterização laboratorial da amostra populacional em estudo

4.3.1 - Alterações no perfil hematológico

Tal como referido por outros autores (Hess, Saunders, Van Winkle & Ward, 2000b; Monroe, 2009; Nelson, 2010; Rand, 2009), a avaliação do hemograma dos canídeos e felídeos diabéticos no presente estudo, não revelou nenhuma alteração em particular. Com efeito, o hemograma não contribui para o diagnóstico da DM, apesar de ser útil na avaliação do quadro clínico e no diagnóstico de outras doenças concomitantes. Pode estar presente um leucograma de stress (Nelson, 2010), ou um leucograma inflamatório e/ou infeccioso, com leucocitose e/ou neutrofilia (com desvio à esquerda ou neutrófilos tóxicos) (Meyer & Harvey, 1998; Panciera et al., 1990), uma vez que a hiperglicémia e a glicose nos tecidos pode predispor ao crescimento bacteriano e desenvolvimento de infeções secundárias, bem como a uma menor resistência a infeções em geral, devido a alterações imunológicas causadas pela diabetes. Podem ainda surgir outras alterações no eritrograma e leucograma, devido à presença de doenças concomitantes (Kerr, 2002).

No presente estudo, 60% (12/20) dos cães diabéticos tinha um hemograma perfeitamente normal, enquanto 40% (8/20) apresentava algumas alterações. Estes 40%, são significativamente inferiores aos 90% obtidos no estudo de Herrera, Mondragón e Bouda (2007), mas superiores aos 30% citados por Poppl & González (2005).

Neste estudo, a leucocitose foi observada em 40% dos cães diabéticos, percentagem bastante superior aos 15% obtidos por Herrera et al. (2007), mas mais próxima dos 30% e dos 30,4% citados por Poppl & González (2005) e Hess et al. (2000b), respectivamente. Estes resultados sugerem uma maior influência de factores de stress, bem como de processos inflamatórios e infecciosos, no presente estudo. Com efeito, daqueles 40%, 5% (1/20) apresentava leucocitose e neutrofilia ligeiras, eventualmente, associadas a stress (libertação de adrenalina) e corticosteróides (endógenos ou exógenos) (canídeo 8). Os restantes 35% (7/20) tinha alterações no leucograma, associadas a doenças subjacentes, dos quais: 10% (2/20) apresentava leucocitose com neutrofilia e monocitose, num devido à presença concomitante de neoplasia pancreática (adenocarcinoma) (canídeo 6) e no outro por piómetra fechada (canídeo 1); e 25% (5/20) tinha leucocitose com neutrofilia associado a quadros clínicos de piómetra aberta (canídeo 9), doença periodontal grave e ITU (canídeo 11), hepatite sub-aguda difusa e ITU (canídeo 13), pododermatite e pancreatite (canídeo 21) e tumor mamário ulcerado (canídeo 22).

No presente estudo, apenas 5% (1/20) dos cães diabéticos apresentava alterações no eritrograma indicativas de uma anemia, percentagem semelhante aos 10% (1/10) obtidos por Poppl & González (2005), mas bastante inferior aos 24% citados por Hess et al. (2000b) e aos 47,5% obtidos no estudo retrospectivo de Herrera et al. (2007).

Nos indivíduos diabéticos, geralmente, a anemia está associada a uma diminuição da produção de eritrócitos e a alterações/defeitos na eritropoiese. A anemia vai resultar de um quadro de inflamação crónica, hiperglicémia, lesões oxidativas, formação de corpos de Heinz, alterações metabólicas, cetoacidose e alterações das proteínas e lípidos membranares, que conduzem a uma redução do tempo de semi-vida dos eritrócitos. Estas alterações vão contribuir para o agravamento da anemia presente em casos de doença crónica, na qual tanto a eritropoiese como a resposta de medula óssea estão diminuídas. A anemia observada no presente estudo, era uma anemia não regenerativa ligeira, normocítica e normocrómica. Este tipo de anemia pode surgir associada a: processos inflamatórios crónicos, DRC, doença ou insuficiência hepáticas e endocrinopatias (Willard & Tvedten, 2004). No presente estudo, a anemia surgiu associada a um quadro clínico de CAD e piómetra fechada.

Em 15% (3/20) dos canídeos, a contagem de plaquetas, revelou trombocitose, eventualmente secundária (ou reactiva) a processos subjacentes (inflamação/infecção ou neoplasia), tal como referido por Kerr (2002). Num estudo retrospectivo de Causmaecker et al. (2009), com 54 cães diabéticos, 51% apresentava trombocitose, percentagem bastante superior à do presente estudo.

Relativamente aos felídeos, no momento do diagnóstico da DM: 60% (6/10) não tinha qualquer alteração digna de registo e 40% (4/10) tinha alterações resultantes de doenças concomitantes. Desses 40%: 10% (1/10) apresentava leucocitose com neutrofilia associado a doença do complexo colangite-colangiohepatite (gato 2); 10% (1/10) tinha leucocitose com neutrofilia e monocitose inserida num quadro de piómetra aberta (gato 4); 10% (1/10) tinha leucocitose com neutrofilia, linfocitose e monocitose sem causa aparente (ou, possivelmente, por uma doença não diagnosticada) (gato 5); e 10% (1/10), associado a uma história de DRC, apresentava uma anemia normocítica e normocrómica (não regenerativa) (gato 8). Em 30% (3/10) dos felídeos, a contagem de plaquetas, revelou trombocitopénia, eventualmente por sequestro de plaquetas associado a hepatomegália, ou, o mais provável, por aglutinação plaquetária (pseudotrombocitopénia) (Norman, Barron, Nash & Clappitt, 2001; Willard & Tvedten, 2004).

Por fim, é importante referir que apesar de não terem sido observados corpos de Heinz nos esfregaços sanguíneos, estes podem ser observados em gatos, com ou sem anemia, uma vez que a hemoglobina da espécie felídea é especialmente susceptível a lesões oxidativas, as quais por sua vez desempenham um papel importante na fisiopatologia da diabetes e complicações associadas (Christopher, Broussard & Peterson, 1995; Herrera, 2007).

4.3.2 - Alterações no perfil bioquímico plasmático

O doseamento da glicose sanguínea e a urianálise são fundamentais para o diagnóstico da DM (Monroe, 2009; Nelson, 2010), uma vez que a hiperglicémia permite distinguir a DM de uma glicosúria renal primária, enquanto a glicosúria diferencia a DM de outras causas de hiperglicémia.

No presente estudo, todos os canídeos e felídeos apresentavam hiperglicémia e glicosúria. A hiperglicémia aparece praticamente em todos os animais diabéticos, apesar de não ser exclusiva desta doença (Feldman & Nelson, 1996). Herrera, Vargas, Ortuño e Bouda (2008), num estudo realizado com uma amostra de 30 cães diabéticos, verificaram que 100% dos animais apresentava hiperglicémia. O mesmo foi demonstrado por Cotton, Cornelius e Theran (1971) e por Crenshaw & Peterson (1996) numa amostra de 104 gatos diabéticos. No entanto, Hess et al. (2000b), num estudo retrospectivo de 221 cães com DM, detectaram hiperglicémia em apenas 85% dos cães, apresentando os restantes, normoglicémia (12%) ou hipoglicémia (3%), o que poderia estar relacionado com tratamentos previamente instituídos.

A hiperglicémia é o reflexo da deficiência absoluta ou relativa de insulina, essencial para estimular a entrada de glicose nas diferentes células do organismo, bem como para antagonizar os efeitos da glucagina, hormona proteica que estimula uma maior produção endógena de glicose (diminui a síntese de glicogénio e aumenta a glicogenólise e a gliconeogénese hepáticas), em caso de hipoinsulinémia. A hiperglicémia pode ser, posteriormente, exacerbada pela desidratação e redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (Greco & Stabenfeldt, 2007). Curiosamente, em ambas as espécies, o aumento da idade foi acompanhado por valores de glicémia mais elevados. Com efeito, os cinco cães que apresentavam uma glicémia superior a 600 mg/dL, correspondiam exactamente aos animais com idade mais avançada (idade ≥ 11 anos, média de 12,2 anos). Os três gatos que tinham uma glicémia superior a 500 mg/dL, eram precisamente os mais velhos da amostra (com 14 anos). Esta aparente relação directa entre a idade e a glicémia, poderá ser explicada pelas alterações fisiológicas características da geriatria (alterações metabólicas e orgânicas do tracto gastro-intestinal, do sistema imunitário, rins e outros órgãos; um maior risco de obesidade; actividade física mais reduzida) que conduzem a um aumento gradual de resistência à insulina (Laflamme, 2005).

Para além da hiperglicémia, as principais alterações observadas no perfil bioquímico dos cães diabéticos foram: hipertrigliceridémia (100%), hipercolesterolémia (43%), aumentos da FAS (70,5%), da ALT (43%), da AST (44%), da ureia e da creatinina (19%).

Nos gatos diabéticos, houve aumento da ALT (75%), da FAS (37,5), da AST (33%), da bilirrubina total (60%), da ureia (30%) e da creatinina (10%).

A hiperlipidémia, caracterizada pelo aumento das concentrações de triglicéridos e do colesterol plasmáticos, é secundária a alterações no metabolismo dos lípidos, desencadeadas pela ausência absoluta ou relativa de insulina (Greco & Stabenfeldt, 2007). A hiperlipidémia é, também, um factor importante na resistência à insulina (Shepherd & Kahn, 1999). No presente estudo, 100% (2/2) dos cães apresentava hipertrigliceridémia, duas vezes a percentagem obtida por Herrera et al. (2008), mas próxima dos 90% de Poppl & González (2005). O aumento da concentração dos lípidos no sangue (ácidos gordos livres (AGL), triglicéridos e colesterol) resulta da mobilização dos triglicéridos dos depósitos de gordura, da diminuição da degradação hepática do colesterol e do aumento da produção hepática de VLDL. Outras causas que contribuem para a hipertrigliceridémia são: a diminuição da actividade da enzima lipoproteína-lipase, a obesidade, o elevado consumo de calorias e um excesso na produção hepática de triglicéridos. O aumento da sua concentração pode dar origem à frequente lipémia visível no soro (Herrera et al. 2008).

O colesterol estava aumentado em 43% (3/7) dos cães, resultado superior aos 33% citados por Hess et al. (2000b), mas inferior aos 66% obtidos por Herrera et al. (2008) e aos 100% obtidos por Poppl & González (2005). A utilização de lípidos como fonte de energia substituta, bem como a sua mobilização dos locais de depósito de gordura, aumentam à medida que a DM progride e se agrava. O aumento do colesterol reflecte, em proporção directa, esse grau de mobilização lipídica (Herrera, 2007; Kerr, 2002). Por sua vez, o aumento dos lípidos no sangue, aumenta a probabilidade de desenvolvimento de muitas outras doenças, como, por exemplo, a aterosclerose. Com efeito, Hess, Kass e Van Winkle (2003), verificaram que os canídeos com aterosclerose têm 53 vezes mais probabilidade de ter ao mesmo tempo DM, do que os canídeos sem aterosclerose. A hipertrigliceridémia, geralmente, desaparece após o sucesso do tratamento da diabetes, no entanto, a hipercolesterolemia pode persistir apesar da terapêutica (Xenoulis & Steiner, 2010).

O aumento da actividade das enzimas hepáticas ALT, AST e FAS, é comum e está, geralmente, associado a lipidose hepática (Feldman & Nelson, 1996). Pode, também, resultar de necrose lobular central induzida por hipovolémia e má perfusão hepática (Crenshaw & Peterson, 1996), ou de uma pancreatite aguda subjacente (Willard & Tvedten, 2004). Estas alterações hepáticas são, geralmente, completamente reversíveis, após um tratamento bem sucedido e caso a lipidose hepática não progrida.

A ALT, enzima que permite avaliar a integridade hepática, estava aumentada em 43% dos cães, resultado muito próximo dos 40% obtidos por Poppl & González (2005) e dos 50% de Herrera et al. (2008), mas mais afastado dos 78% citados por Hess et al. (2000b).

Por vezes, o aumento da AST, reflecte o catabolismo dos tecidos musculares periféricos, para além da lesão hepatocelular (Herrera, 2007).

No presente estudo, a actividade da AST estava aumentada em 44% dos cães, percentagem semelhante aos 46% obtidos por Herrera et al. (2008), mas duas vezes à obtida por Poppl & González (2005) e inferior aos 71% citados por Hess et al. (2000b).

O aumento da FAS foi evidente em 70,5% da amostra de cães diabéticos, a mesma percentagem obtida por Poppl & González (2005), mas superior aos 56% de Herrera et al. (2008) e inferior aos 90% de Hess et al. (2000b). No presente estudo, o aumento da FAS surgiu associado a colestase, colangiohepatite, lipidose hepática, hiperadrenocorticismismo e pancreatite. Um aumento da actividade da FAS acima de 500 U/l (47% dos casos) é compatível com hiperadrenocorticismismo concomitante (Feldman & Nelson, 1996).

A diminuição do fluxo biliar associada à hepatomegália, explica o aumento da bilirrubina total, especialmente em felídeos (Hess, 2006; Reusch, 2010), tal como verificado no presente estudo.

A ureia estava aumentada em 19% dos cães diabéticos, frequência muito próxima dos 10% indicados por Poppl & González (2005) e dos 22% de Hess et al. (2000b), mas inferior aos 46% obtidos por Herrera et al. (2008). A creatinina estava aumentada nos mesmos 19%, percentagem que se situa entre os 13% obtidos por Herrera et al. (2008) e os 27% de Hess et al. (2000b). O aumento da concentração plasmática da creatinina pode estar associado a desidratação ou a uma diminuição na taxa de filtração glomerular. No presente estudo, a azotémia era de origem pré-renal (avaliada em função da DU). Esta resulta de uma desidratação moderada a grave (comum em casos de cetoacidose), por translocação da água do compartimento intracelular para o extracelular, como resposta à hiperglicémia, acumulação de corpos cetónicos e excessiva perda pela via urinária (poliúria) (Chiasson et al., 2003; Nelson, 2010).

Nos cães com CAD, o ionograma revelou: hiponatrémia (50%), hipoclorémia (33%) e hipocaliémia (17%). Estes resultados são da mesma ordem de grandeza aos encontrados por Causmaecker et al. (2009). O ionograma realizado em três gatos com CAD, acusou hiponatrémia, hipoclorémia e hipocaliémia, nos três casos.

As alterações no ionograma ocorrem sobretudo nos animais com DM complicada. A hiponatrémia (e hipoclorémia) pode ser secundária a hipertrigliceridémia (pseudo-hiponatrémia) (DiBartola, 2006) ou secundária a uma hiperglicémia significativa (diurese osmótica) (Nelson, 2010). O aumento da glucagina, o vômito e a diarreia, também contribuem para a perda total de sódio (Greco & Stabenfeldt, 2007). A falta de insulina também contribui para a perda de solutos, uma vez que a insulina tem um papel na estimulação da reabsorção de sais e água ao nível dos túbulos proximais e distais e na reabsorção de fosfato nos túbulos proximais (O'Brien, 2010). Kandel e Aberman (1983) referem que um aumento de 100 mg/dL na glicémia, é acompanhado de uma diminuição do sódio plasmático (por diluição) de 1,6 mmol/L.

Uma vez que os valores de sódio e cloro podem estar mascarados em caso de desidratação, é importante a monitorização destes electrólitos durante o período de fluidoterapia (Greco, 2001; Nelson, 2010).

A hipocaliémia, um dos desequilíbrios electrolíticos mais comuns e perigosos, resulta da diurese osmótica, vômito e diarreia, bem como por uma má nutrição (anorexia) (Cotton et al., 1971; Nelson, 2010). No entanto, a concentração plasmática do potássio poderia estar normal ou aumentada, mascarando a gravidade da perda de potássio, como resultado da translocação de potássio (e, também, de água e fosfato) intracelular para o plasma e entrada de iões de hidrogénio, induzidas pela baixa concentração de insulina, hiperosmolaridade plasmática e/ou acidose metabólica (Chiasson et al., 2003; Feldman & Nelson, 1996; Greco & Stabenfeldt, 2007). Com efeito, a concentração sérica de potássio depende da duração da doença, da função renal e do estado nutricional prévio do animal, podendo ainda variar em função da fluidoterapia e da insulino-terapia (Feldman and Nelson, 1996).

As proteínas plasmáticas totais estavam aumentadas em 43% dos cães, valor muito próximo dos 37,5% obtidos por Herrera et al. (2007), mas inferior aos 70% de Poppl & González (2005). A hiperproteinémia sugere a presença de hemoconcentração ou de inflamação crónica (Gough, 2007; Herrera, 2007; Kerr, 2002; Meyer & Harvey, 1998).

A hiperglobulinémia, associada a inflamação crónica, esteve presente em 20% (1/5) dos cães, percentagem ligeiramente inferior aos 30% obtidos por Poppl & González (2005), aos 33% de Herrera et al. (2008) e aos 39% de Hoening & Dawe (1992).

A hipoalbuminémia esteve presente em 29% (2/7) dos cães, valor inferior aos 43,4% obtidos por Herrera et al. (2008). A diminuição da albumina resulta de uma diminuição na síntese hepática ou da perda a nível renal (Gough, 2007; Herrera, 2007).

4.3.3 - Alterações na urianálise

No presente estudo, todos os canídeos e felídeos apresentavam glicosúria (sempre 3+ ou 4+). A glicose aparece na urina, quando a concentração de glicose no sangue ultrapassa o limiar renal, ou seja, a capacidade de reabsorção das células tubulares renais (180 a 220 mg/dL nos cães e 200 a 280 mg/dL nos gatos) (Nelson, 2010; Rand & Marshall, 2005). Nos estudos retrospectivos consultados, a totalidade ou a grande maioria dos canídeos, apresentava glicosúria (Herrera et al., 2007; Hess et al., 2000b; Poppl & González, 2005). Na espécie felídea, uma vez que os sinais clínicos apenas se manifestam quando a glicémia ultrapassa os 288 mg/dL (Rand & Marshall, 2005), a generalidade dos indivíduos apresenta glicosúria no momento do diagnóstico (Rand & Marshall, 2004).

Na urianálise, a par da glicosúria, a medição de corpos cetónicos e a avaliação da densidade urinária são as componentes mais importantes (Feldman & Nelson, 1996).

A presença de corpos cetônicos na urina resulta de uma deficiência na produção de insulina que vai estimular a ação de hormonas contra-reguladoras que, por sua vez, vão estimular a lipólise, dando origem a ácidos gordos.

O excesso desses ácidos gordos é convertido no fígado em corpos cetônicos que provocam um quadro de acidose metabólica. O organismo tenta eliminar os corpos cetônicos pela urina e pela respiração, dando origem a cetonúria.

A cetonúria esteve presente em 56% (10/18) dos cães e em 42% (5/12) dos gatos. Curiosamente, dos dez cães com corpos cetônicos na urina, apenas três estavam em CAD. Os outros sete foram diagnosticados com DM não complicada, o que demonstra que a presença de cetonúria não é imperativo de CAD, tal como citado por Nelson (2010). Monroe (2009) acrescenta que a cetonúria (geralmente 1+ ou 2+) pode estar presente em 66% dos cães com DM não complicada. No entanto, é importante referir que em 6 dos 7 cães com diagnóstico de CAD, não foi analisada a urina, por questões financeiras, por os animais estarem extremamente desidratados ou certeza no diagnóstico. Por outro lado, os cinco gatos com cetonúria coincidiam com os cinco diagnosticados com CAD. Não obstante, tal como nos canídeos, a presença de corpos cetônicos na urina não é imperativo de CAD para a espécie felídea. Com efeito, num estudo retrospectivo com uma amostra de 104 gatos diabéticos, 36,5% (38 gatos) estavam em CAD e 40,4% (42 gatos) tinham cetonúria (Crenshaw & Peterson, 1996).

Em contrapartida, um resultado negativo a corpos cetônicos na urina, não exclui definitivamente a presença de cetose, uma vez que o nitroprussiato de sódio das tiras urinárias reage apenas com o acetoacetato e, parcialmente, com a acetona. Esse reagente não é sensível ao β -hidroxibutirato, que é o corpo cetónico mais abundante na urina (75% a 90% são β -hidroxibutirato e acetoacetato), podendo surgir falsos negativos (Herrera, 2007; Puliyl, 2003).

No presente estudo, a densidade urinária (DU) foi superior a 1,025 (urina concentrada, hiperestenúria), em todos os cães e em 92% dos gatos. A presença e a quantidade de glucose na urina devem ser consideradas, quando se interpreta a DU. Apesar da poliúria e polidipsia (diurese osmótica), a grande maioria dos cães e gatos diabéticos têm uma DU entre 1,025 e 1,035 (Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004) ou 1,025 e 1,045 (Feldman, 2010), por causa da glicosúria e proteinúria. Neste estudo, a DU variou entre 1,026 e 1,040 nos cães e entre 1,012 e 1,050 nos gatos. Como regra geral, 2% ou 4+ de glicosúria, irá aumentar a DU em 0,008 a 0,010 quando medida por refractometria. Desta forma, uma DU inferior a 1,020 combinada com 2% ou 4+ de glicosúria, é sugestivo de uma doença com poliúria ou polidipsia concomitante, tal como hiperadrenocorticismismo ou insuficiência renal (Nelson, 2004). Com efeito, um gato (8%) tinha uma densidade urinária mais baixa (isoestenúria), devidamente inserida num quadro clínico de DRC.

Outros resultados frequentes da urianálise foram: proteinúria, hematúria e leucocitúria, em ambas as espécies; e bilirrubinúria, na espécie felídea. A proteinúria, hematúria, piúria e bacteriúria, presentes em dois cães, são fortes indicadores de ITU. Esta foi confirmada após a realização de urocultura e antibiograma.

A bactéria isolada nos dois casos foi a *Escherichia coli*, que é o agente mais frequentemente implicado na ITU em cães e gatos (Hess et al., 2000b; Nelson, 2010). A ITU é comum e deve orientar o clínico a investigar a presença de DM. A bexiga urinária dos animais diabéticos fornece um ambiente rico em nutrientes e, possivelmente, imunologicamente suprimido, no qual as bactérias e fungos podem proliferar (Herrera, 2007). Desta forma, independentemente dos resultados da urianálise, a urocultura e respectivo antibiograma, devem ser sempre realizados num paciente diabético (Nelson, 2004).

A presença de proteinúria sem evidência de mais nenhum sinal associado a ITU é frequente em canídeos diabéticos (Hess et al., 2000b). Segundo Struble, Kass, Feldman e Nelson (1998), é possível que haja uma associação entre a proteinúria e a hipertensão arterial, mas a sua relevância clínica ainda é desconhecida.

4.4 - Exames complementares: alterações ecográficas

A ecografia abdominal é um exame complementar de diagnóstico de grande importância em medicina veterinária, mas que infelizmente é muitas vezes subvalorizado, quer por falta de equipamento adequado, quer por falta de técnicos especializados e experientes.

Sempre que possível, recomenda-se a utilização de métodos imagiológicos, nomeadamente a ecografia abdominal, cujo principal objectivo é detectar a presença de entidades clínicas concomitantes e avaliar a funcionalidade do fígado e do tracto urinário (Nelson, 2010). Com efeito, no presente estudo, o recurso à ecografia foi um excelente auxílio para o diagnóstico de piómetra, hiperadrenocorticismismo, pancreatite, neoplasia, doenças hepáticas e DRC.

Apesar de não existirem alterações ecográficas patognomónicas de DM, existem algumas alterações que podem ser sugestivas, quando devidamente enquadradas na história clínica do animal, nomeadamente a nível do fígado e pâncreas. Não obstante, as principais alterações ecográficas registadas, neste estudo, foram a nível hepático (69% dos cães e 100% dos gatos), das quais se destacaram: aumento da ecogenicidade, hepatomegália e arredondamento dos bordos hepáticos. Estas alterações são compatíveis com o quadro de lipidose hepática que surge na DM (Nyland, Mattoon, Herrgesell & Wisner, 2002a).

O pâncreas normal é isoecogénico a ligeiramente hiperecogénico em relação aos lobos do fígado adjacentes, e quase isoecogénico relativamente à gordura mesentérica em redor. A maioria das doenças pancreáticas resultam num espessamento focal ou difuso e na diminuição da ecogenicidade do pâncreas. A pancreatite pode ter várias apresentações ecográficas, dependendo da gravidade, duração, extensão e estadio da inflamação dos tecidos pancreático e peripancreático (Penninck, 2009a).

A ecografia abdominal tem alta especificidade para a pancreatite em cães e gatos, mas não é particularmente sensível, especialmente em gatos. Não obstante, a pancreatite nem sempre conduz a alterações suficientes no interior do pâncreas, que sejam detectáveis por ecografia, especialmente na espécie felídea.

Desta forma, um exame ecográfico normal, não exclui a presença de pancreatite ou outra doença pancreática (Nyland, Mattoon, Herrgesell & Wisner, 2002b). Com efeito, no presente estudo, foram observadas alterações ecográficas do pâncreas em apenas 12,5% (2/16) dos cães e em 17% (1/6) dos gatos. O canídeo 3 apresentava uma diminuição da ecogenicidade do pâncreas, mas sem alteração de tamanho; o canídeo 21 apresentava uma reacção peritoneal com área hipoecogénica dorso-caudal ao lado esquerdo do estômago, compatível com o pâncreas, fortemente sugestivo de pancreatite, em ambos os casos. O pâncreas do felídeo 9 apresentava um ligeiro aumento da ecogenicidade. Segundo Nyland et al. (2002b) e Penninck (2009b), na pancreatite aguda, o pâncreas aparece aumentado de tamanho e difusamente hipoecogénico, enquanto a gordura ao redor aparece moderadamente hiperecogénica. Nos cães, o ramo direito do pâncreas é, geralmente mais afectado, enquanto nos gatos, as alterações ocorrem sobretudo no corpo e ramo esquerdo do pâncreas. Nos gatos, o aumento de tamanho e a hipoecogenicidade difusa são menos evidentes. Na pancreatite crónica, a dimensão do pâncreas pode estar dentro do intervalo de referência e o parênquima é, muitas vezes, heterogéneo. Nos gatos, a pancreatite crónica é cerca de duas vezes mais frequente do que a pancreatite aguda (Nyland et al., 2002b; Penninck, 2009b). Também nos gatos, a pancreatite está muitas vezes associada a outras doenças concomitantes como a DM, a lipidose hepática, colangiohepatite, enterite e nefrite intersticial. Desta forma, deve ser realizado o exame ecográfico de toda a área abdominal, a fim de se obter informação sobre o estado geral do animal e seu prognóstico.

4.5 - Outros exames complementares: doseamento da fructosamina sérica

A avaliação laboratorial da fructosamina não é necessária para o diagnóstico da diabetes, mas é recomendada por ser útil no controlo metabólico, monitorização e gestão a médio e longo prazo, servindo como ponto de referência (Reusch et al., 2010).

Nos gatos, pode ser um bom auxiliar de diagnóstico, uma vez que ajuda a diferenciar os casos de hiperglicémia induzida por stress, dos casos de hiperglicémia crónica da DM (Bennett, 2002; Crenshaw et al., 1996; Greco, 2001; Lutz et al., 1995; Plier, Grindem, MacWilliams & Stevens, 1998), apesar de não ser um teste com elevada sensibilidade (Norsworthy et al., 2011).

As fructosaminas são proteínas séricas glicosiladas resultantes de uma ligação, não enzimática, irreversível e insulino-independente, entre a glicose e resíduos de aminoácidos de proteínas séricas, especialmente a albumina (Bennett, 2002; Nelson, 2010).

A reacção de glicosilação ocorre durante o tempo de semi-vida da proteína e é proporcional à concentração de glicose no sangue, ou seja, quanto mais elevada a concentração média de glicose sanguínea durante as 1 a 3 semanas anteriores, mais elevada é a concentração de fructosamina sérica, e vice-versa (Loste & Marca, 2000; Loste et al., 2001; Marca et al., 2000; Nelson, 2004; Schaer, 2008a).

A sua concentração sérica não é afectada por aumentos agudos da concentração de glicose no sangue, como acontece em situações de excitação ou stress (Nelson, 2004) ou ingestão de alimentos, sendo estável por vários dias, a 4°C, e um mês, a -20°C (Herrera, 2007). No entanto, pode ser afectada pela presença de hipoproteïnemia (<5.5 g/dL), hipoalbuminémia (<2,5 g/dL), hiperlipidémia (triglicéridos superior a 1,7 mmol/L), azotémia, em cães, e hipertiroidismo, em gatos (Marca et al., 2000; Nelson, 2010; Reusch & Haberer, 2001; Reusch & Tomsa, 1999). É preciso também ter em consideração que a fructosamina sérica reflecte um valor médio e, portanto, pode surgir um valor normal, em animais que alternem entre períodos de hipoglicémia e hiperglicémia (Schaer, 2008b). Por outro lado, apesar do aumento da concentração sérica de fructosamina indicar um mau controlo da glicémia, esta análise não permite identificar o problema, e segundo Cook (2007), a avaliação da curva de glicémia é que determina o tipo de alterações necessárias a realizar na terapêutica instituída.

Apesar do intervalo de referência poder variar entre laboratórios, segundo Nelson (2004) e Reusch (2010), a grande maioria dos donos fica satisfeito com a resposta ao tratamento, quando a concentração da fructosamina sérica se situa entre 350 e 450 µmol/L, intervalo que sugere um bom a excelente controlo. Valores superiores a 450-500 µmol/L, sugerem um controlo glicémico insuficiente, enquanto valores acima de 600 µmol/L são indicadores de um mau controlo. Concentrações inferiores a 300-350 µmol/L indicam hipoglicémia prolongada (Feldman & Nelson, 1996) e implicam uma redução na dose de insulina administrada, ou a possibilidade de ter ocorrido remissão (Reusch, 2010).

O doseamento da concentração da fructosamina sérica foi realizado apenas em dois dos 23 canídeos, revelando um bom controlo da diabetes no canídeo com um valor de 394,1 µmol/L, mas um mau controlo no canídeo com 685 µmol/L. Neste último caso, o mau controlo da diabetes estaria provavelmente associado à dificuldade, por parte da dona, em administrar a insulina, uma vez que não foi identificada nenhuma outra doença ou factor que pudessem causar resistência à insulina.

A fructosamina foi doseada em três gatos, denunciando um mau controlo da diabetes nos três casos (valores sempre acima dos 600 µmol/L), o que poderá estar associado a erros na administração de insulina e à persistência de excesso de peso ou obesidade.

4.6 - História clínica relevante e factores predisponentes (factores de risco)

A terceira categoria de diabetes, classificada como “outros tipos específicos”, desenvolve-se num indivíduo susceptível e é secundária a: doenças do pâncreas exócrino (pancreatite aguda ou crónica e neoplasia pancreática), que levam à destruição pancreática; ou resistência à insulina associada a outras doenças, à administração de glucocorticóides ou progestagénios e à obesidade (Nelson, 2010; Reusch et al., 2010). Nos canídeos, temos ainda a diabetes associada ao diestro, semelhante à diabetes gestacional dos humanos. Desta forma, procurou-se identificar na amostra em estudo, outras doenças concomitantes e eventuais factores predisponentes (de risco), que pudessem funcionar como desencadeadores da DM.

Nos canídeos, os factores de risco identificados foram: o diestro (39%), a administração de glucocorticóides (26%), outras doenças não endócrinas (26%) (doença hepática, renal, cardíaca ou periodontal), neoplasias (17%) (tumores da glândula mamária e pâncreas), pancreatite (9%), piómetra (9%) e hiperadrenocorticism (4%).

Nos felídeos, foi registada a presença concomitante de outras doenças não endócrinas (doença hepática, DRC e hipertensão arterial) (33%), administração de glucocorticóides (17%) e de progestagénios exógenos (8%).

4.6.1 - DM associada ao diestro e piómetra

No presente estudo, 10 das 14 (71%) cadelas inteiras, encontravam-se na fase do diestro. A DM induzida pelo diestro está bem documentada na bibliografia consultada, podendo atingir proporções semelhantes às obtidas neste estudo (Poppl & González, 2005).

O aumento dos níveis plasmáticos de progesterona, hormona diabetogénica, durante a fase do diestro (fase lútea) do ciclo éstrico de uma cadela inteira, está associado a intolerância à glicose (hiperglicémia) e, eventualmente, ao desenvolvimento da diabetes (Eigenmann et al., 1983; Scaramal et al., 1997). A progesterona vai ainda estimular a produção da hormona do crescimento (GH), pela glândula mamária destas cadelas, que é um potente indutor de resistência à insulina (Pierluissi & Campbell, 1980; Selman, Mol, Rutteman & Rijnberk, 1994).

Esta associação entre o diestro e a diabetes, ocorre sobretudo nas cadelas mais velhas (mais expostas às hormonas diabetogénicas do eixo hipotálamo-hipófise-ovários, em tempo e periodicidade) e/ou em cadelas com uma predisposição genética para a deficiência em insulina (Scaramal et al., 1997). No entanto, deve ser considerada em todas as cadelas inteiras e com quistos ováricos (Causmaecker et al. 2009; Chastain, 1981; Nelson, 1996).

A DM associada ao diestro pode ser reversível ou transitória, embora seja raro (Nelson, 2010). A ovariectomia (OVH) vai remover a fonte de progesterona (ovários), diminuindo as concentrações plasmáticas da GH e cessando o antagonismo à insulina.

No entanto, a diabetes só ficará resolvida, caso a OVH seja realizada atempadamente, ou seja, antes que ocorra a depleção das reservas das células- β (Feldman & Nelson, 1996; Fleeman & Rand, 2000 e 2001). Neste estudo, a OVH foi realizada, após estabilização clínica, em 9 das 10 cadelas no diestro, no entanto, não foi suficiente para reverter o quadro da diabetes. Essas cadelas tornaram-se dependentes de insulino-terapia. Um dos proprietários (do canídeo 12) não aceitou de forma alguma a cirurgia, apesar da insistência por parte do médico veterinário responsável, o que tornou muito difícil o controlo da doença e de complicações associadas.

Duas pacientes (9%) receberam, em simultâneo, o diagnóstico de DM e piómetra (canídeos 1 e 9), estando também presente hiperplasia quística do endométrio no canídeo 1. Apesar dos esforços de toda a equipa médica na estabilização, estas estavam extremamente descompensadas (CAD), acabando por falecer 24 a 48 horas depois, uma por IRA (oligo-anúrica, pós-OVH) e a outra entrou em coma cetoacidótico. Nestes dois casos, a piómetra deverá ter sido o factor potencial envolvido na etiopatogénese da DM.

O complexo piómetra-hiperplasia quística do endométrio (P-HQE) é uma afecção inflamatória e infecciosa hormono-mediada (Basso et al., 2007; Fransson et al., 2004; Mateus & Eilts, 2010; Smith, 2006). Vários estudos demonstram uma relação directa entre o estado inflamatório, a sépsis e a resistência à insulina (Del Rey et al., 2006; Das, 2003; Grimble, 2002; Krook, Larsson & Rooney, 1960; Poppl et al., 2007; Poppl, Lasta, González, Kucharski & Silva, 2009). Com efeito, os mediadores da resposta inflamatória (TNF- α , IL-1 e IL-6) promovem um conjunto de alterações metabólicas (hiperlipidémia e aumento da gliconeogénese) e neuroendócrinas, a fim de redireccionar um maior aporte de nutrientes (glicose) para o sistema imunitário (Del Rey et al., 2006). Esta menor captação de glicose pelo tecido muscular e adiposo, vai promover um aumento dos valores de glicémia (Das, 2003). Poppl et al. (2007) acrescentam ainda que essa intolerância à glicose, apresentada pelas pacientes com piómetra ou P-HQE, poderá ser o evento desencadeante da DM nessas cadelas. Mais recentemente, o mesmo autor e seus colaboradores (Poppl et al., 2009) demonstraram, pela primeira vez, que o estro, o diestro e a piómetra em cães, pode alterar a atividade da tirosina-quinase da membrana do tecido muscular, bem como reduzir a afinidade da ligação entre a insulina e o seu receptor neste tecido.

4.6.2 - Administração de glucocorticóides e progestagénios

A administração de glucocorticóides foi registada em 26% (6/23) dos canídeos e em 17% (2/12) dos felídeos. A administração de progestagénios exógenos, como o acetato de megestrol, foi referida em apenas um felídeo (8%).

Os glucocorticóides e progestagénios exógenos estão associados a resistência à insulina e pode ser o factor indutor da DM, em cães susceptíveis (Campbell & Latimer, 1984; Nelson, 2004) e em gatos predispostos (Goosens et al., 1998; Kraus et al., 1997).

Graves (2010) refere que a diabetes induzida por esteróides exógenos é menos comum nos gatos que nos cães. Em contraste, Reusch et al. (2010) afirmam que é mais frequente nos gatos que nos cães.

Os corticosteróides, principalmente os glucocorticóides, estimulam a gliconeogénese e agem como antagonistas da insulina. Actuam, também, como promotores da hipertrigliceridémia e hipercolesterolémia, aumentando o índice de deposição de gordura corporal, a qual poderá vir a ser o substrato num quadro de CAD (Nelson, 2004).

A administração frequente de progestagénios sintéticos pode levar a uma influência persistente da progesterona e à redução da sensibilidade dos órgãos à acção da insulina (Feldman & Nelson, 1996; Marmor et al., 1982).

4.6.3 - Pancreatite

Segundo Watson (2007), a DM e a pancreatite podem ocorrer em simultâneo e está provado que a DM aumenta o risco de morte por pancreatite aguda em cães, e que em sentido inverso, a pancreatite é uma complicação comum da DM e CAD. A pancreatite afecta inicialmente o tecido exócrino, no entanto, a resposta inflamatória que se instala poderá afectar a função endócrina, em especial as células- β , devido à sua elevada sensibilidade aos efeitos deletérios dos mediadores inflamatórios (IL-1 e TNF- α) (Rabinovitch, 1998). É possível que a pancreatite também contribua para a destruição imunomediada das células- β , em indivíduos geneticamente susceptíveis (Rand et al., 2004). Foi ainda sugerido que a hiperlipidémia secundária a DM e a obesidade, aumentam o risco de pancreatite em cães (Hess, Kass, Shofer, Van Winkle & Washabau, 1999; Xenoulis & Steiner, 2010).

A insuficiência pancreática exócrina (IPE) também pode ser uma sequela da pancreatite crónica, estando presente, ocasionalmente, em cães com diabetes (Reusch et al. 2010; Wiberg & Westermarck, 2002). No presente estudo, a anamnese, os sinais clínicos e o estado de caquexia do canídeo 17, apontavam para um diagnóstico provável de IPE, possivelmente por sequela de pancreatite. No entanto, o diagnóstico não chegou a ser confirmado, uma vez que o seu estado grave de descompensação ácido-base e desequilíbrio hidro-electrolítico, acabou por o conduzir à morte, 10 dias depois.

No presente estudo, a presença de pancreatite aguda foi registada em apenas 9% dos canídeos, proporção inferior aos 13% relatados por Hess et al. (2000b), aos 22,2% de Causmaecker et al. (2009), aos 28% de Alejandro, Feldman, Shienvold e Mintz (1988) e aos 41% de Hume et al. (2006). No entanto, é importante referir que uma proporção maior poderia ter pancreatite crónica, mas o seu diagnóstico é muitas vezes subvalorizado e difícil, uma vez que: os sinais clínicos não estão presentes, são muitos subtis e passam despercebidos, ou são inespecíficos.

Não obstante, Fleeman, Rand, Steiner e Williams (2004) estudaram uma população de canídeos diabéticos, durante 6 meses, e verificaram que cerca de 80% dos indivíduos apresentaram, no decorrer desse tempo, alterações analíticas compatíveis com a presença de pancreatite e IPE, sem qualquer evidência de sinais clínicos ou alterações ecográficas. Assim, a presença de pancreatite e IPE em cães pode estar, muitas vezes, subdiagnosticada e estar associada de uma forma muito mais íntima ao desenvolvimento da DM.

O teste da imunoreactividade sérica da lipase pancreática canina (cPLI) ou felina (fPLI) (agora mensurada pelos ensaios Spec cPL, *canine pancreas-specific lipase*, e Spec fPL, *feline pancreas-specific lipase*, já comercialmente disponível em alguns países), teria sido bastante vantajoso no diagnóstico de uma inflamação pancreática subclínica, uma vez que é o marcador com maior sensibilidade para o diagnóstico da pancreatite, disponível no mercado para cães e gatos. Este teste determina de modo específico a concentração de lipase pancreática canina ou felina no soro e, por esta razão, é específico para a doença do pâncreas exócrino. Esta é a maior vantagem deste teste em relação aos ensaios tradicionais e disponíveis para a lipase que determinam de modo indiscriminado a atividade das lipases de qualquer origem (pancreática, gástrica e duodenal) e, assim, apresentam uma baixa especificidade para a doença pancreática. A especificidade do cPLI ou do fPLI no diagnóstico da pancreatite é considerada superior ao da cTLI (*canine trypsin-like immunoreactivity*) ou fTLI (*feline trypsin-like immunoreactivity*), bem como, ao da ecografia abdominal (Catchpole et al., 2005; Forcada et al., 2008; Forman et al., 2004; Gerhardt et al., 2001; Steiner, 2003).

4.6.4 - Outras doenças concomitantes

Segundo Cook (2007), a detecção de doenças concomitantes é fundamental na avaliação diagnóstica da DM. Um estudo realizado sobre a prevalência de doenças concomitantes em 221 cães diabéticos (Hess et al., 2000b), demonstrou a presença de hiperadrenocorticismismo em 23% dos cães, ITU em 21%, pancreatite aguda em 13%, neoplasia em 5% e hipotireoidismo em 4%. Num outro estudo (Hume et al., 2006), numa amostra de 127 cães com CAD e mau controlo da glicémia, as doenças concomitantes mais frequentes foram: a pancreatite aguda (diagnosticada em 41% dos cães), seguida de ITU (20%) e de hiperadrenocorticismismo (15%).

No presente estudo, as doenças concomitantes mais frequentes, eventualmente responsáveis pela resistência à insulina, foram: neoplasias (17%), pancreatite (9%), ITU (9%) e hiperadrenocorticismismo (4%), estando mais próximo das proporções apresentadas por Hume et al. (2006), embora bastante inferiores.

Num animal com hiperadrenocorticismo, o excesso de cortisol estimula a gluconeogénese e antagoniza a acção da insulina a nível celular, modificando a sua ligação aos receptores e interferindo com a resposta intracelular à insulina. A sua acção diabetogénica leva as células-β do pâncreas à exaustão, diminuindo a produção de insulina (Herrtage, 2004). Assim, o efeito hiperglicemiante, a insulino-resistência e o esgotamento das células-β podem estar na origem de diabetes mellitus insulino-dependente.

A presença concomitante de hiperadrenocorticismo em cães diabéticos é relativamente frequente, podendo atingir valores mais baixos, como os 4% do presente estudo, os 7,4% de Causmaecker et al. (2009) e os 8,3% de Peterson, Altszuler e Nichols, (1984); ou valores superiores, como os 15% de Hume et al. (2006) e os 23% de Hess et al. (2000b). Cerca de 40 a 60% dos cães com hiperadrenocorticismo apresentam hiperglicémia e hiperinsulinémia, dos quais em cerca de 5 a 10%, a hiperglicémia evolui para DM (Feldman & Nelson, 1996; Nichols, 1997). Estes dados, demonstram que os cães com hiperadrenocorticismo podem progredir de um quadro de insulino-resistência para DM, caso a doença primária não seja diagnosticada e tratada atempadamente, mas também sugerem que haja uma redução prévia na funcionalidade das células-β, associada a processos imunológicos ou a pancreatite crónica (Rand et al., 2004).

No presente estudo, 4 cães (17%) apresentavam neoplasias: três fêmeas com tumores mamários e um macho com adenocarcinoma pancreático (análise histopatológica realizada após a eutanásia, Anexo 19). As neoplasias mamárias, provavelmente, desenvolvem-se simplesmente porque a paciente diabética é de meia-idade a geriátrica e inteira, estando, portanto, em maior risco para estas doenças concomitantes, tratando-se de uma afecção totalmente independente da diabetes. No entanto vários estudos retrospectivos apresentam uma percentagem significativa de cadelas com tumores mamários e DM (Hess et al., 2000b; Marmor et al., 1982; Poppl & González, 2005).

4.7 - Evolução clínica da doença

4.7.1 - Complicações associadas (a curto, médio e longo prazo)

No presente estudo a complicação mais frequente, em ambas as espécies, foi a CAD. Em todos os casos houve um evento stressante subjacente que precipitou a mudança para uma das formas mais graves de DM, a CAD. O evento precipitante pode ser de diferentes naturezas: uma ITU, pancreatite, pielonefrite, colangiohepatite, doença inflamatória do intestino (IBD), complexo granuloma eosinofílico, prostatite, piómetra, infecção do tracto respiratório superior ou pneumonia (Crenshaw & Peterson, 1996; Nichols & Crenshaw, 1995; Reusch et al., 2010). No presente estudo, os factores desencadeadores identificados foram: pancreatite, piómetra, colangiohepatite e ITU.

O comprometimento do sistema imunitário, secundário à DM, faz com que o paciente diabético esteja mais propenso a infecções (Diehl, 1995; Feldman & Nelson, 1996), em particular a ITU. No presente estudo, 17% dos cães tiveram uma ITU, percentagem próxima dos 21% obtidos por Hess et al. (2000b) e dos 20% de Hume et al. (2006).

No presente estudo, no momento do diagnóstico, apenas 4% apresentava cataratas, aumentando para 13%, ao fim de 6 meses, e para 17%, 16 meses após o diagnóstico. Estes resultados são bastante inferiores aos obtidos num estudo retrospectivo com 200 cães diabéticos, em que 14,4% dos pacientes já apresentava cataratas no momento do diagnóstico, percentagem que chegou a 80% da amostra, 16 meses após o diagnóstico. (Beam, Correa & Davidson, 1999). No estudo de Poppl & González (2005), 78,5% dos animais já apresentavam ou estavam a iniciar o processo de formação de cataratas no momento do diagnóstico. A percentagem inferior obtida no presente estudo poderá ser explicada pelo facto da amostra de cães não ter sido diagnosticada no mesmo período temporal.

No presente estudo, nenhum gato apresentava ou desenvolveu cataratas, o que confirma a raridade do processo (Monroe, 2009). Em contapartida, 8% dos gatos apresentava sinais evidentes de neuropatia periférica, manifestada como fraqueza dos posteriores, diminuição da capacidade de saltar e postura plantígrada, frequência próxima dos 10% citados na bibliografia consultada (Reusch et al., 2010).

4.7.2 - Evolução e tempo de sobrevivência

O presente estudo, demonstrou que a maior taxa de mortalidade ocorreu durante os primeiros 10 dias após o diagnóstico (17,4% nos cães e 16,7% nos gatos), associada a um quadro grave de CAD. O aumento da taxa de morte para 39% nos cães e 50% nos gatos, ao fim de 15 a 30 meses após o diagnóstico, foi por decisão dos donos (eutanásia), quer por incapacidade de prestar cuidados ao seu animal, quer por questões económicas. Esta taxa de eutanásia demonstra bem o quanto o tratamento pode ser um desafio, não só pelos cuidados diários que os donos têm de ter com a diabetes, mas também com as complicações associadas.

Segundo diversos autores (Feldman & Nelson, 1996; Nelson, 2006; Reusch et al., 2010) nos animais diabéticos a maior taxa de mortalidade ocorre durante os primeiros 6 meses, por complicações da própria doença ou por agravamento de outras doenças concomitantes (pancreatite, insuficiência renal), o que está de acordo com os resultados obtidos neste estudo. Com efeito, no presente estudo, a taxa de mortalidade ao fim de 6 meses foi de 31% nos cães e 34% nos gatos, valores relativamente elevados, embora inferiores aos quase 50% obtidos por Poppl e González (2005).

5 - Limitações do estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações que, devido ao seu impacto sobre os resultados e as conclusões obtidos, merecem ser referidas.

Em primeiro lugar, este é um estudo retrospectivo e, desta forma, os dados clínicos disponíveis, estão intimamente dependentes da informação registada pelos médicos veterinários responsáveis, bem como da memória dos proprietários dos animais. Com efeito, as anamneses e os exames físicos não seguiram uma padronização específica e não foram realizadas pelo mesmo médico, podendo ter ocorrido importantes omissões ou mesmo interpretações tendenciosas para um mesmo conjunto de sinais clínicos. Um estudo prospectivo seria vantajoso para eliminar o efeito destes factores sobre a uniformização do estudo. Por outro lado, teria sido muito interessante continuar a acompanhar e avaliar a evolução, resposta ao tratamento e complicações clínicas após a data de fim do estudo.

Em segundo lugar, tendo em conta o pequeno número de animais diabéticos incluídos neste estudo, as inferências epidemiológicas e clínico-laboratoriais devem ser interpretadas com cautela e ponderação. Desta forma, não se devem tirar conclusões absolutas, mas sim e apenas algumas ilações válidas para esta amostra.

Um terceiro aspecto muito importante, é a limitação económica e a disponibilidade dos proprietários. A colaboração e dedicação total dos donos são pontos cruciais no diagnóstico precoce e no controlo da DM. Por outro lado, o constante pedido dos donos por “o mais barato possível” tornou impossível a realização de muitas análises sanguíneas e exames complementares que seriam importantes para uma maior fiabilidade dos resultados obtidos. Consideramos importante realçar dois testes que não foram realizados em nenhum animal da amostra, por questões económicas, e que iriam contribuir bastante para este estudo: o doseamento da hormona do crescimento (GH) e o rácio proteína/creatinina urinário (UPC). Com efeito, o rácio UPC teria sido vantajoso nos animais com proteinúria, uma vez que iria permitir quantificar a proteinúria de origem renal e, assim, avaliar a gravidade da lesão renal e a resposta ao tratamento ou progressão da doença. Por outro lado, o doseamento da GH, ou como alternativa, o doseamento da IGF-1 (*Insulin-like growth factor-1*), que é um teste que está disponível em muitos laboratórios e que é considerado um bom reflexo da secreção de GH hipofisária durante um período de, pelo menos, 24 horas, ou ainda, a visualização da hipófise por tomografia axial computadorizada ou ressonância magnética, teria permitido diagnosticar os animais com hipersomatotropismo (acromegália). Esta é uma endocrinopatia muitas vezes subdiagnosticada em gatos diabéticos, especialmente aqueles em tratamento com doses altas de insulina e ainda assim com um mau controlo da DM.

6 - Conclusão

O presente estudo demonstrou que a DM é uma doença que ocorre tipicamente em canídeos e felídeos adultos, de meia-idade a geriátricos, afectando sobretudo os cães do sexo feminino e inteiras, e os gatos do sexo masculino e inteiros. As principais alterações clínico-laboratoriais observadas foram: poliúria, polidipsia, perda de peso, hiperglicémia, glicosúria, aumento da actividade das enzimas FAS, ALT e AST, em ambas as espécies; hipertrigliceridémia e hipercolesterolémia, na espécie canídea; e hiperbilirrubinémia, na espécie felídea.

O presente estudo revelou ainda a importância do conhecimento dos factores de risco e doenças associadas à DM, para se poder aplicar um protocolo terapêutico atempado e adequado, de forma a garantir um correcto manejo desta endocrinopatia, bem como prevenir a ocorrência de complicações clínicas. Os principais factores de risco identificados foram: a obesidade (felídeos), o diestro (canídeos), a administração de glucocorticóides e a pancreatite. As principais complicações associadas à DM foram: a CAD, em ambas as espécies; a catarata diabetogénica e a ITU, na espécie canídea; e a lipidose hepática, na espécie felídea.

Referências Bibliográficas

- Adeghate, E., & Kalász, H. (2011). Amylin analogues in the treatment of diabetes mellitus: medicinal chemistry and structural basis of its function. *Open Medicinal Chemistry Journal*, 5(2), 78-81.
- Ahren, B., & Taborsky, G. J. (2003). Beta-cell function and insulin secretion. In D. Porte Jr., R. S. Sherwin & A. Baron (Eds.), *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus* (6th ed., pp. 43-48). New York: McGraw-Hill.
- Alejandro, R., Feldman, E. C., Shienvold, F. L., & Mintz, D. (1988). Advances in canine diabetes mellitus research: etiopathology and results of islet transplantation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193(9), 1050-1055.
- American Psychological Association (2011). *Learning APA style*. Acedido em Jul. 7, 2011, disponível em <http://www.apastyle.org>
- Andrade, M. M. J., & Marco, V. (2006). Insulina e hipoglicemiantes orais. In H. S. Spinosa, S. L. Górniak & M. M. Bernardi (Eds.), *Farmacologia aplicada à medicina veterinária* (4th ed., pp. 395-405). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Appel, S. L., Maggs, D. J., Hollingsworth, S. R., & Kass, P. H. (2006). Evaluation of client perceptions concerning outcome of cataract surgery in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(6), 870-875.
- Appleton, D. J., Rand, J. S., & Sunvold, G. D. (2001). Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3(4), 211-228.
- Appleton, D. J., Rand, J. S., Sunvold, G. D., & Priest, J. (2002). Dietary chromium tripicolinate supplementation reduces glucose concentrations and improves glucose tolerance in normal-weight cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4(1), 13-25.
- Atkins, C. E., Hill, J. R., & Johnson, R. K. (1979). Diabetes mellitus in the juvenile dog: a report of four cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 175(4), 362-368.
- Atkins, C. E., LeCompte, P. M., Chin, H. P., Hill, J. R., Ownby, C. L., & Brownfield, M. S. (1988). Morphologic and immunocytochemical study of young dogs with diabetes mellitus associated with pancreatic islet hypoplasia. *American Journal of Veterinary Research*, 49(9), 1577-1581.
- Azevedo, I. (2006). Insulina e outros antidiabéticos. In S. Guimarães, D. Moura & P. S. Silva (Eds.), *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (5th ed., pp. 574-582). Porto, Portugal: Porto Editora.
- Bailiff, N. L., Nelson, R. W., Feldman, E. C., Westropp, J. L., Ling, G. V., Jang, S. S., & Kass, P. H. (2006). Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 850-855.
- Bailiff, N. L., Westropp, J. L., Nelson, R. W., Sykes, J. E., Owens, S. D., & Kass, P. H. (2008). Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 37(3), 317-322.

- Basso, P. C., Brun, M. V., Barcellos, H. H. A., Riviera, F. B., Kreutz, L. C., Anziliero, D., Melatti, L., Bairos, M. C., & Zilio, P. P. (2007). Validação dos critérios de sepse em cães com piômetra. *MedVet*, 5(15), 106-109.
- Beam, S., Correa, M. T., & Davidson, M. G. (1999). A retrospective cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 2(3), 169-172.
- Becker, R. H., & Frick, A. D. (2008). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. *Clinical Pharmacokinetics*, 47(1), 7-20.
- Bennett, N. (2002). Monitoring techniques for diabetes mellitus in the dog and the cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 17(2), 65-69.
- Bennett, N., Greco, D. S., Peterson, M. E., Kirk, C., Mathes, M., & Fettman, M. J. (2006). Comparison of a low carbohydrate-low fiber diet and a moderate carbohydrate-high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(2), 73-84.
- Bonner-Weir, S. (2005). Islets of Langerhans: morphology and postnatal growth. In E. P. Joslin & C. R. Kahn (Eds.), *Joslin's diabetes mellitus* (14th ed., pp. 41-50). Boston, MA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Brennan, C. L., Hoenig, M., & Ferguson, D. C. (2004). GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. *Domestic Animal Endocrinology*, 26(4), 291-301. doi:10.1016/j.domaniend.2003.11.003
- Brenner, K., Harkin, K. R., Andrews, G. A., & Kennedy, G. (2009). Juvenile pancreatic atrophy in Greyhounds: 12 cases (1995-2000). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(1), 67-71.
- Campbell, R. K., Campbell, L. K., & White, J. R. (1996). Insulin lispro: its role in the treatment of diabetes mellitus. *The Annals of Pharmacotherapy*, 30(11), 1263-1271.
- Campbell, K. L., & Latimer, K. S. (1984). Transient diabetes mellitus associated with prednisone therapy in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 185(3), 299-301.
- Carvalho, M. H. C., Colaço, A. L., & Fortes, Z. B. (2006). Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50(2), 304-312. doi:10.1590/S0004-27302006000200016
- Case, L. P., Carey, D. P., Hirakawa, D. A., & Daristotle, L. (2000). *Canine and feline nutrition: A resource for companion animal professionals*. (2nd ed.). St Louis, Missouri: Mosby Inc.
- Catchpole, B., Kennedy, L. J., Davison, L. J., & Ollier, W. E. R. (2008). Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. *Journal of Small Animal Practice*, 49(1), 4-10.
- Catchpole, B., Ristic, J. M., Fleeman, L. M., & Davison, L. J. (2005). Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? *Diabetologia*, 48(10), 1948-1956. doi:10.1007/s00125-005-1921-1
- Causmaecker, V. D., Daminet, S., & Paepe, D. (2009). Diabetes ketoacidosis and diabetes ketosis in 54 dogs: a retrospective study. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 78(5), 327-337.

- Chastain, C. B. (1981). Intensive care of dogs and cats with diabetic ketoacidosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 179(10), 972-978.
- Chiasson, J. L., Aris-Jilwan, N., Bélanger, R., Bertrand, S., Beaugerard, H., Ékoé, J., Fournier, H., & Havrankova, J. (2003). Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Canadian Medical Association Journal*, 168(7), 859-866.
- Christopher, M. M., Broussard, J. D., Peterson, M. E. (1995). Heinz body formation associated with ketoacidosis in diabetic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(1), 24-31.
- Church, D. B. (2008). Drugs used in the treatment of disorders of pancreatic function. In J. Maddison, S. Page & D. Church (Eds.), *Small animal clinical pharmacology* (2nd ed., pp. 509-515). Philadelphia, USA: Saunders Elsevier.
- Cohn, L. A., Dodam, J. R., McCaw, D. L., & Tate, D. J. (1999). Effects of chromium supplementation on glucose tolerance in obese and nonobese cats. *American Journal of Veterinary Research*, 60(11), 1360-1363.
- Combettes, M., & Kargar, C. (2007). Newly approved and promising antidiabetic agents. *Thérapie*, 62(4), 293-310.
- Cook, A. K. (2007). The latest management recommendations for cats and dogs with nonketotic diabetes mellitus. *Veterinary Medicine*, 102, 600-614.
- Coppack, S. W. (2001). Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society*, 60(3), 349-356.
- Coppack, S. W., & Lawrence, V. J. (2008). Diabetes mellitus. In W. J. Marshall & S. K. Bangert (Eds.), *Clinical biochemistry, metabolic and clinical aspects* (2nd ed., pp. 298-327). New York: Churchill Livingstone Elsevier.
- Cotton, R. B., Cornelius, L. M., & Theran, P. (1971). Diabetes mellitus in the dog: a clinic pathologic study. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 159, 863-870.
- Crenshaw, K. L., & Peterson, M. E. (1996). Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus: 104 cases (1992-1994). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(5), 943-949.
- Crenshaw, K. L., Peterson, M. E., Heeb, L. A., Moroff, S. D., & Nichols, R. (1996). Serum fructosamine concentration as an index of glycemia in cats with diabetes mellitus and stress hyperglycemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(6), 360-364.
- Das, U. N. (2003). Insulin in sepsis and septic shock. *Journal of the Association of Physicians from India*, 51, 695-700.
- Davison, L. J., Herrtage, M. E., Steiner, J. M., Williams, D. A., & Catchpole, B. (2003). Evidence of anti-insulin autoreactivity and pancreatic inflammation in newly diagnosed diabetic dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 395.
- Davison, L. J., Herrtage, M. E., & Catchpole, B. (2005). Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *Veterinary Record*, 156(15), 467-471. doi:10.1136/vr.156.15.467

- Davison, L. J., Weenink, S. M., Herrtage, M. E., Christie, M.R., & Catchpole, B. (2008). Autoantibodies to recombinant canine antigens (GAD65 and IA-2) in newly diagnosed canine diabetic patients [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 126(1-2), 83-90.
- Debenham, S. L., Hart, E. A., Ashurst, J. L., Howe, K. L., Quail, M. A., Ollier, W. E., & Binns, M. M. (2005). Genomic sequence of the class II region of the canine MHC: comparison with the MHC of other mammalian species. *Genomics*, 85(1), 48-59.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Keen, H. & Zimmet, P. (Eds.). (2004). *International textbook of diabetes mellitus* (3rd ed., Vol. 2, pp. 477-480). Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Del Rey, A., Roggero, E., Randolph, A., Mahuad, C., McCann, S., Rettori, V., & Besedovsky, H. O. (2006). IL-1 resets glucose homeostasis at central levels. *PNAS*, 103(43), 16039-16044.
- DiBartola, S. P. (2006). Disorders of sodium and water: hypernatremia and hyponatremia. In DiBartola, S. P. (Ed.), *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice* (3rd ed., pp. 47-49). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Diehl, K. J. (1995). Long-term complications of diabetes mellitus, part II: gastrointestinal and infectious. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25(3), 731-751.
- Dohan, F. C., & Lukens, F. D. (1948). Experimental diabetes produced by the administration of glucose. *Endocrinology*, 42(4), 244-262.
- Duckworth, W., & Davis, S. N. (2007). Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical studies. *Journal of Diabetes and its Complications*, 21(3), 196-204.
- Dziezyc, J., & Millichamp, N. J. (2004). Color atlas of canine and feline ophthalmology. St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Edelman, S. V. (2008). Optimizing diabetes treatment using an amylin analogue. *Diabetes Educator*, 34(1), 4S-10S.
- Eigenmann, J. E., Eigenmann, R. Y., Rijnberk, A., Van der Gaag, I., Zapf, J., & Froesch, E. R. (1983). Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinology*, 104(2), 167-176. doi: 10.1530/acta.0.1040167
- Ellenport, C. R. (1986). Sistema digestivo do carnívoro. In R. Getty, S. Sisson & J. D. Grossman (Eds.), *Anatomia dos animais domésticos* (5th ed., Vol. 2, p. 1460). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Elliott, D. A., Nelson, R. W., Reusch, C. E., Feldman, E. C., & Neal, L. A. (1999). Comparison of serum fructosamine and blood glycosylated hemoglobin concentrations for assessment of glycemic control in cats with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214(12), 1794-1798.
- Fall, T., Hamlin, H. H., Hedhammar, A., Kampe, O., & Egenvall, A. (2007). Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1209-1216.

- Fall, T., Hedhammar, A., Wallberg, A., Fall, N., Ahlgren, K. M., Hamlin, H. H., Lindblad-Toh, K., Andersson, G., & Kampe, O. (2010). Diabetes mellitus in Elkhounds is associated with diestrus and pregnancy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1322-1328. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0630.x
- Feldman, E. C., Nelson, R. W., & Feldman, M. S. (1997). Intensive 50-week evaluation of glipizide administration in 50 cats with previously untreated diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(6), 772-777.
- Feldman, E. C. (2010). Polyuria and polydipsia. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed., Vol. 1, pp. 156-159). St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (Eds.) (1996). *Canine and feline endocrinology and reproduction* (2nd ed., pp. 485-615). Philadelphia: WB Saunders.
- Fleeman, L. M., & Rand, J. S. (2000). Long-term management of the diabetic dog. *Waltham Focus*, 10(3), 16-23.
- Fleeman, L. M., & Rand, J. S. (2001). Management of canine diabetes. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(5), 855-880.
- Fleeman, L. M., Rand, J. S., Steiner, J. M., & Williams, D. A. (2004). Chronic, subclinical, exocrine pancreatic disease is common in diabetic dogs. In *22nd American College of Veterinary Internal Medicine Forum Proceedings, Minneapolis, USA, 9-12 June*, p807.
- Forcada, Y., German, A. J., Noble, P. J., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., Graham, P., & Blackwood, L. (2008). Determination of serum fPLI concentrations in cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(5), 480-487.
- Forman, M. A., Marks, S. L., De Cock, H. E., Hergesell, E. J., Wisner, E. R., Baker, T. W., Kass, P. H., Steiner, J. M., & Williams, D. A. (2004). Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(6), 807-815.
- Foster, S. J. (1975). Diabetes mellitus: a study of the disease in the dog and cat in Kent. *Journal of Small Animal Practice*, 16(5), 295-315. doi:10.1111/j.1748-5827.1975.tb05748.x
- Frank, G., Anderson, W., Pazak, H., Hodgkins, E., Ballam, J., & Laflamme, D. (2001). Use of a high-protein diet in the management of feline diabetes mellitus. *Veterinary Therapeutics*, 2(3), 238-246.
- Fransson, B. A., Karlam, E., Bergstrom, A., Lagerstedt, A. S., Park, J. S., Evans, M. A., & Ragle, C. A. (2004). C-reactive protein in the differentiation of pyometra from cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(5), 391-399.
- Furrer, D., Kaufmann, K., Tschuor, F., Reusch, C. E., & Lutz, T. A. (2010). The dipeptidyl peptidase IV inhibitor NVP-DPP728 reduces plasma glucagon concentration in cats. *Veterinary Journal*, 183(3), 355-357.

- Gayet, C., Bailhache, E., Dumon, H., Martin, L., Siliart, B., & Nguyen, P. (2004). Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF- α , IGF-1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 88(3-4), 157-165. doi:10.1111/j.1439-0396.2003.00473.x
- Gerhardt, A., Steiner, J. M., Williams, D. A., Kramer, S., Fuchs, C., Janthur, M., Hewicker-Trautwein, M., & Nolte, I. (2001). Comparison of the sensitivity of different diagnostic tests for pancreatitis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(4), 329-333.
- German, A. (2006). Clinical risks associated with obesity in companion animals. *Waltham Focus Journal*, 16(1), 21-26.
- Gershwin, L. J. (1975). Familial canine diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 167(6), 479-480.
- Goosens, M. M. C., Nelson, R. W., Feldman E. C., & Griffey, S. M. (1998). Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(1), 1-6.
- Gough, A. (2007). *Differential diagnosis in small animal medicine*. Oxford, UK: Blackwell Publishing.
- Graves, T. K. (2010). Insulin resistance in cats. In *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Italy, 28-30 May*, pp. 129-130. Acedido em Set. 4, 2011, disponível em <http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2010/Graves3.pdf?LA=1>
- Greco, D. S. (2001). Diagnosis of diabetes mellitus in cats and dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(5), 845-853.
- Greco, D. S. (2004). Diabetic ketoacidosis. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Small Animal Endocrinology* (3rd ed., pp. 142-149). United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association.
- Greco, D. S. (2009). Complicated diabetes mellitus. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XIV* (14th ed., pp. 214-218). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Greco, D. S., & Stabenfeldt, G. H. (2007). Endocrinology. In J. G Cunningham & B. G. Klein (Eds.), *Textbook of veterinary physiology* (4th ed., pp. 428-464). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Grimble, R. F. (2002). Inflammatory status and insulin resistance. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5(5), 551-559.
- Guaguère, E., & Prélaud, P. (1999). *A practical guide to feline dermatology*. Paris, Merial.
- Guptill, L., Glickman, L., & Glickman, N. (2003). Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). *The Veterinary Journal*, 165, 240-247. doi:10.1016/S1090-0233(02)00242-3
- Herrera, G. J. (2007). Diabetes mellitus. In L. N. Ochoa & J. Bouda (Eds.), *Patología clínica veterinaria* (2nd ed., 176-182). México: facultad de medicina veterinaria y zootecnia, universidad nacional autónoma de México.

- Herrera, S. G. J., Mondragón, V. R. L., & Bouda, J. (2007). Alterations in hemogram and selected biochemical analytes in diabetic dogs: retrospective study in 40 dogs. *Veterinaria México*, 38(1), 55-62.
- Herrera, S. G. J., Vargas, R. L. M., Ortuño, L. E. G., & Bouda, J. (2008). Alterations of serum and urine analytes in diabetic dogs: 30 cases report. *Veterinaria México*, 39(4), 387-395.
- Herrtage, M. E. (1999). Diseases of the endocrine system. In J. K. Dunn (Ed.), *Textbook of small animal medicine* (pp. 526-572). London: W. B. Saunders Company.
- Herrtage, M. E. (2004). Canine hyperadrenocorticism. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Small Animal Endocrinology* (3rd ed., pp. 150-171). United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association.
- Hess, R. S. (2006). Diabetes mellitus: pathophysiology and diagnosis. In *Comunicações científicas: 15º Congresso APMVEAC, Estoril, Portugal, 2 a 4 de Junho*, pp. 55-56.
- Hess, R. S. (2010). Insulin resistance in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 309-316. doi:10.1016/j.cvsm.2009.12.001
- Hess, R. S., Kass, P. H., Shofer, F. S., Van Winkle, T. J., & Washabau, R. J. (1999). Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214(1), 46-51.
- Hess, R. S., Kass, P. H. & Van Winkle, T. J. (2003). Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(4), 489-494.
- Hess, R. S., Kass, P. H., & Ward, C. R. (2000a). Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 216(9), 1414-1417.
- Hess, R. S., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., & Ward, C. R. (2000b). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 217(8), 1166-1173.
- Hess, R. S., & Ward, C. R. (2000). Effect of insulin dosage on glycemic response in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 216(2), 217-221.
- Heylinger, C. E., Tahiliani, A. G., & McNeill, J. H. (1985). Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science*, 227(4693), 1474-1477.
- Hirsh, I. B. (2005). Insulin analogues. *The New England Journal of Medicine*, 352(2), 174-183.
- Hoeing, M. (2002). Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197(1-2), 221-229.
- Hoening, M., & Dawe, D. L. (1992). Qualitative assay for beta antibodies. Preliminary results in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 32(3-4), 195-203. doi:10.1016/0165-2427(92)90046-S

- Hoening, M., & Ferguson, D. C. (2003). Effect of darglitazone on glucose clearance and lipid metabolism in obese cats. *American Journal of Veterinary Research*, 64(11), 1409-1413.
- Hoening, M., Hall, G., Ferguson, D., Jordan, K., Henson, M., Johnson, K., & O'Brien, T. (2000). A feline model of experimentally induced islet amyloidosis. *American Journal of Pathology*, 157(6), 2143-2150.
- Hoening, M., Thomaseth, K., Brandao, J., Waldron, M., & Ferguson, D. C. (2006). Assessment and mathematical modeling of glucose turnover and insulin sensitivity in lean and obese cats. *Domestic Animal Endocrinology*, 31(4), 373-89.
- Hoening, M., Thomaseth, K., Waldron, M., & Ferguson, D. C. (2007a). Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), 227-234. doi:10.1152/ajpregu.00313.2006
- Hoening, M., Thomaseth, K., Waldron, M., & Ferguson, D. C. (2007b). Fatty acid turnover, substrate oxidation, and heat production in lean and obese cats during the euglycemic hyperinsulinemic clamp. *Domestic Animal Endocrinology*, 32(4), 329-338.
- Hume, D. Z., Drobatz, K. J., & Hess, R. S. (2006). Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 547-555.
- Jin, Y., & Lin, D. (2005). Fungal urinary tract infections in the dog and cat: a retrospective study (2001-2004). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(6), 373-381.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2004). *Histologia básica* (10th ed., pp. 321-324). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Kandel, G., & Aberman, A. (1983). Selected developments in the understanding of diabetic ketoacidosis. *Canadian Medical Association Journal*, 128(4), 392-397.
- Kang, J. H., Na, K. J., Mo, I. P., Chang, D., & Yang, M. P. (2008). Juvenile diabetes mellitus accompanied by exocrine pancreatic insufficiency in a dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, 70(12), 1337-1340.
- Katz, E. B., Stenbit, A. E., Hatton, K., DePinho, R., & Charron, M. J. (1995). Cardiac and adipose tissue abnormalities but not diabetes in mice deficient in GLUT4. *Nature*, 377(6545), 151-155.
- Kennedy, L. J., Davison, L. J., Barnes, A., Short, A. D., Fretwell, N., Jones, C. A., Lee, A. C., Ollier, W. E., & Catchpole, B. (2006). Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus [abstract], *Tissue Antigens*, 68(6), 467-476.
- Kerl, M. E. (2001). Diabetic ketoacidosis: pathophysiology and clinical and laboratory presentation. *Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 23(3), 220-229.
- Kerr, M. G. (2002). *Veterinary laboratory medicine, clinical biochemistry and haematology* (2nd ed.). Oxford, UK: Blackwell Science.
- Kil, D. Y., & Swanson, K. S. (2010). Endocrinology of obesity. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 205-219.

- Kimmel, S. E., Ward, C. R., Henthorn, P. S., & Hess, R. S. (2002). Familial insulin-dependent diabetes mellitus in Samoyed dogs. *Journal of the American Hospital Association*, 38(3), 235-238.
- Kissebah, A. H. (1996). Intra-abdominal fat: is it a major factor in developing diabetes and coronary artery disease? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 30, 25-30.
- Kley, S., Hoenig, M., Glushka, J., Jin, E. S., Burgess, S. C., Waldron, M., Jordan, E. T., Prestegard, J. H., Ferguson, D. C., Wu, S., & Olson, D.E. (2009). The impact of obesity, sex, and diet on hepatic glucose production in cats. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(4), 936-943. doi:10.1152/ajpregu.90771.2008
- Klinkenberg, H., Sallander, M. H., & Hedhammar, A. (2006). Feeding, exercise and weight identified as risk factors in canine diabetes mellitus. *The Journal of Nutrition*, 136(7), 1985S-1987S.
- Kluger, E. K., Hardman, C., Govendir, M., Baral, R. M., Sullivan, D. R., Snow, D., & Malik, R. (2009). Triglyceride response following an oral fat tolerance test in Burmese cats, other pedigree cats and domestic crossbred cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(2), 82-90.
- Knol, J. A., Strodel, W. E., & Eckhauser, F. E. (1987). Blood flow and distribution in the canine pancreas. *Journal of Surgical Research*, 43(3), 278-285.
- Kramer, J. W. (1981). Animal model of human disease: inherited early-onset, insulin-requiring diabetes mellitus in Keeshond dogs. *American Journal of Pathology*, 105(2), 194-196.
- Kraus, M. S., Calvert, C. A., Jacobs, G. J., & Brown, J. (1997). Feline diabetes mellitus: a retrospective mortality study of 55 cats (1982-1994). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 33(2), 107-111.
- Krook, L., Larsson, S., & Rooney, J. R. (1960). The interrelationship of diabetes mellitus, obesity, and pyometra in the dog. *American Journal of Veterinary Research*, 21, 120-127.
- Kruger, D. F., Gatcomb, P. M., & Owen, S. K. (1999). Clinical implications of amylin and amylin deficiency. *Diabetes Educator*, 25(3), 389-397.
- Kumari, R., Willing, L. B., Patel, S. D., Krady, J. K., Zavadoski, W. J., Gibbs, E. M., Vannucci, S. J., & Simpson, I. A. (2010). The PPAR-gamma agonist, darglitazone, restores acute inflammatory responses to cerebral hypoxia-ischemia in the diabetic ob/ob mouse. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*, 30(2), 352-360.
- Laflamme, D. P. (2005). Nutrition for aging cats and dogs and the importance of body condition. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35(3), 713-742.
- Laluha, P., Gerber, B., Lalahová, D., Boretta, F. S., & Reusch, C. E. (2004). Stress hyperglycemia in sick cats: a retrospective study over 4 years. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 146(8), 375-383.
- Lederer, R., Rand, J. S., Jonsson, N. N., Hughes, I. P., & Morton, J. M. (2009). Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. *The Veterinary Journal*, 179(2), 254-258.

- Lindholm, A., & Jacobsen, L. V. (2001). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clinical Pharmacokinetics*, 40(9), 641-659.
- Link, K. R. J., & Rand, J. S. (1996). Glucose toxicity in cats [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10, 185.
- Link, K. R. J., & Rand, J. S. (2008). Changes in blood glucose concentration are associated with relatively rapid changes in circulating fructosamine concentrations in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(6), 583-592.
- Lorenz, M. D., & Kornegay, J. N. (2004). *Handbook of veterinary neurology* (4th ed., p196). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Loste, A., & Marca, M. C. (2000). Fructosamine and glycated hemoglobin in the assessment of glycaemic control in dogs. *Veterinary Research Communications*, 32, 55-62.
- Loste, A., Marca, M. C., Pérez, M., & Unzueta, A. (2001). Clinical value of fructosamine measurements in non-healthy dogs. *Veterinary Research Communications*, 25, 109-115.
- Lund, E. (2011). Epidemiology of feline diabetes mellitus. *Veterinary Focus*, 21(1), 17-18.
- Lutz, T. A., Rand, J. S., & Ryan, E. (1995). Fructosamine concentrations in hyperglycemic cats. *Canadian Veterinary Journal*, 36, 155-159.
- Macintire, D. K. (1993). Treatment of diabetic ketoacidosis in dog by continuous low-dose intravenous infusion of insulin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(8), 1266-1272.
- Marca, M. C., Loste, A., & Ramos, J. J. (2000). Effect of acute hyperglycaemia on the serum fructosamine and blood glycated haemoglobin concentrations in canine samples. *Veterinary Research Communications*, 24, 11-16.
- Marmor, M., Willeberg, P., Glickman, L. T., Priester, W. A., Cypess, R. H., & Hurvitz, A. I. (1982). Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 43(3), 465-470.
- Marshall, R. D., Rand, J. S., & Morton, J. M. (2009). Treatment of newly diagnosed diabetic cats with glargine insulin improves glycaemic control and results in higher probability of remission than protamine zinc and lente insulins. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(8), 683-691.
- Martin, P. A., & Crump, M. H. (2003). The endocrine pancreas. In M. H. Pineda & M. P. Dooley (Eds.), *McDonald's veterinary endocrinology and reproduction* (5th ed., pp. 141-160). Iowa, EUA: Iowa State Press.
- Masharani, U., Karam, J. H., & German, M. S. (2004). Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In F. S. Greenspan & D. G. N. Gardner (Eds.), *Basic & clinical endocrinology* (7th ed., pp. 660-669). New York: McGraw-Hill.
- Mateus, L., & Eilts, B. E. (2010). Cystic Endometrial Hyperplasia and Pyometra. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed., Vol. 2, pp. 1913-1921). St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Mathieu, P., Poirier, P., Pibarot, P., Lemieux, I., & Després, J. P. (2009). Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*, 53(4), 577-584.

- Mattheeuws, D., Rottiers, R., Kaneko, J. J., & Vermeulen, A. (1984). Diabetes mellitus in dogs: relationship of obesity to glucose tolerance and insulin response. *American Journal of Veterinary Research*, 45(1), 98-103.
- Mayer-Roenne, B., Goldstein, R. E., & Erb, H. N. (2007). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(2), 124-132.
- Mazzaferro, E. M., Greco, D. S., Turner, A. S., & Fettman, M. J. (2003). Treatment of feline diabetes mellitus using an alpha-glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5(3), 183-189.
- McCann, T. M., Simpson, K. E., Shaw, D. J., Butt, J. A., & Gunn-Moore, D. A. (2007). Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire based putative risk factor analysis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(4), 289-299. doi:10.1016/j.jfms.2007.02.001
- Meier, J. J., & Nauck, M. A. (2004). Clinical endocrinology and metabolism. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Practice and Reserch: Clinical Endocrinology Metabolism*, 18(4), 587-606.
- Meyer, D. J., & Harvey, J. W. (1998). *Veterinary laboratory medicine: interpretation and diagnosis* (2nd ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Mingrone, G., Rosa, G., Di Rocco, R., Manco, M., Capristo, E., Castagneto, M., Vettor, R., Gasbarrini, G., & Greco, A. V. (2002). Skeletal muscle triglycerides lowering is associated with net improvement of insulin sensitivity, TNF- α reduction and GLUT4 expression enhancement. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 26(9), 1165-1172.
- Mizisin, A. P., Nelson, R. W., Sturges, B. K., Vernau, K. M., Lecouteur, R. A., Williams, D. C., Burgers, M. L., & Shelton, G. D. (2007). Comparable myelinated nerve pathology in feline and human diabetes mellitus. *Acta Neuropathologica*, 113(4), 431-442.
- Monami, M., Marchionni, N., & Mannucci, E. (2009). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *European Journal of Endocrinology*, 160(6), 909-917.
- Monroe, W. E. (2009). Canine diabetes mellitus. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XIV* (14th ed., pp. 196-199). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Monroe, W. E., Laxton, D., Fallin, E. A., Richter, K. P., Santen, D. R., Panciera, D. L., Towell, T. L., Williams, K. A., Hart, J. R., Hill, S., Finkler, M. R., & Shinn, J. S. (2005). Efficacy and safety of a purified porcine insulin zinc suspension for managing diabetes mellitus in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(5), 675-682.
- Mooney, C. T., Rand, J. S., & Fleeman, L. M. (2004). The endocrine system In E. A. Chandler, C. J. Gaskell & R. M. Gaskell (Eds.), *Feline medicine and therapeutics* (3rd ed., pp.). Oxford, UK: Blackwell Publishing.
- Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., & Zinman, B. (2009). Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 32(1), 193-203.

- Nelson, R. W. (2000). Selected topics in the management of diabetes mellitus in cats: proceedings of ESFM Symposium at BSAVA Congress 2000. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2(2), 101-104.
- Nelson, R. W. (2004). Canine diabetes mellitus. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Small Animal Endocrinology* (3rd ed., pp. 112-128). United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association.
- Nelson, R. W. (2006). Distúrbios endócrinos. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Medicina interna de pequenos animais* (3rd ed., pp. 701-736). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Nelson, R. W. (2010). Canine diabetes mellitus. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed., Vol. 2, pp. 1782-1796). St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2005). *Lehninger principles of biochemistry* (4th ed., pp. 881-910). New York: W. H. Freeman and Company.
- Nelson, R. W., Feldman, E. C., Ford, S. L., & Roemer, O. P. (1993). Effect of an orally administered sulfonylurea, glipizide, for treatment of diabetes mellitus in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203(6), 821-827.
- Nelson, R. W., Griffey, S. M., Feldman, E. C., & Ford, S. L. (1999). Transient clinical diabetes mellitus in cats: 10 cases (1989-1991). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(1), 28-35.
- Nelson, R. W., Henley, K., Cole, C. (2009). Field safety and efficacy of protamine zinc recombinant human insulin for treatment of diabetes mellitus in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 787-793.
- Nelson, R. W., Robertson, J., Feldman, E. C., & Briggs, C. (2000). Effect of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose on control of glycemia in dogs with naturally acquired diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(8), 1265-1269.
- Nelson, R., Spann, D., Elliott, D., Brondos, A., & Vulliet, R. (2004). Evaluation of the oral antihyperglycemic drug metformin in normal and diabetic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(1), 18-24.
- Nichols, R. (1997). Complications and concurrent disease associated with canine hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(2), 309-320.
- Nichols, R., & Crenshaw, K. L. (1995). Complications and concurrent disease associated with diabetic ketoacidosis and other severe forms of diabetes mellitus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25(3), 617-624.
- Norman, E. J., Barron, R. C., Nash, A. S., & Clampitt, R. B. (2001). Prevalence of low automated platelet counts in cats: comparison with prevalence of thrombocytopenia based on blood smear estimation. *Veterinary Clinical Pathology*, 30(3), 137-140.
- Norsworthy, G. D. (Ed.), Crystal, M. A., Grace, S. F., & Tilley, L. P. (2011). *The feline patient* (4th ed., pp. 113-120). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Nyland, T. C., Mattoon, J. S., Herrgesell, E. J., & Wisner, E. R. (2002a). Liver. In T. C. Nyland & J. S. Mattoon (Eds.), *Small animal diagnostic ultrasound* (2nd ed., pp. 93-125). Philadelphia: WB Saunders.

- Nyland, T. C., Mattoon, J. S., Herrgesell, E. J., & Wisner, E. R. (2002b). Pancreas. In T. C. Nyland & J. S. Mattoon (Eds.), *Small animal diagnostic ultrasound* (2nd ed., pp. 144-157). Philadelphia: WB Saunders.
- O'Brien, T. D. (2002). Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197(1-2), 213-219.
- O'Brien, M. A. (2010). Diabetic emergencies in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 317-333.
- O'Brien, T. D., Hayden, D. W., Johnson, K. H., & Fletcher, T. F. (1986). Immunohistochemical morphometry of pancreatic endocrine cells in diabetic, normoglycemic glucose-intolerant and normal cats. *Journal of Comparative Pathology*, 96(4), 357-369.
- Owens, D., & Vora, J. (2006). Insulin aspart: a review. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 2(5), 793-804.
- Panciera, D. L., Thomas, C. B., Eicker, S. W., & Atkins, C. E. (1990). Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(11), 1504-1508.
- Peikes, H., Morris, D. O., & Hess, R. S. (2001). Dermatologic disorders in dogs with diabetes mellitus: 45 cases (1986-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(2), 203-208.
- Penninck, D. (2009a). Ultrasonography of the pancreas in dogs and cats. In *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen, Amsterdam, the Netherlands, 23-25 April*, pp. 7-8. Acedido em Set. 10, 2011, disponível em <http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2009/toc.asp>
- Penninck, D. (2009b). Pancreatitis in dogs and cats: an ultrasonographic diagnosis? In *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen, Amsterdam, the Netherlands, 23-25 April*, pp. 8-9. Acedido em Set. 10, 2011, disponível em <http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2009/toc.asp>
- Peterson, M. E., Altszuler, N., & Nichols, C. E. (1984). Decreased insulin sensitivity and glucose tolerance in spontaneous canine hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*, 36(2), 177-182.
- Pierluissi, J., & Campbell, J. (1980). Metasomatotrophic diabetes and its induction: basal insulin secretion and insulin release responses to glucose, glucagon, arginine and meals. *Diabetologia*, 18(3), 223-228.
- Plier, M. L., Grindem, C. B., MacWilliams, P. S., & Stevens, J. B. (1998). Serum fructosamine concentration in nondiabetic and diabetic cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 27(2), 34-39.
- Plotnick, A. N., & Greco, D. S. (1995). Diagnosis of diabetes mellitus in dogs and cats. Contrasts and comparisons. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25(3), 563-570.
- Plumbs, D. C. (2005). *Veterinary drug handbook* (5th ed.). Iowa: Blackwell Publishing.
- Poitout, V., & Robertson, R. P. (2002). Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes-a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*, 143(2), 339-342. doi: 10.1210/en.143.2.339

- Poppl, A. G., & González, F. H. D. (2005). Aspectos epidemiológicos e clínico laboratoriais da diabetes mellitus em cães. *Acta Scientiae Veterinariae*, 33(1), 33-40.
- Poppl, A. G., Lasta, C. S., González, F. H. D., Kucharski, L. C., & Silva, R. S. M. (2009). Índices de sensibilidade à insulina em fêmeas caninas: efeito do ciclo estral e da piómetra. *Acta Scientiae Veterinariae*, 37(4), 361-370.
- Poppl, A. G., Oliveira, S. T., Sortica, M. S., Ferreira, R. R., Barbosa, P. R., Lacerda, L. A., & González, F. D. (2006). Avaliação clínico-laboratorial de uma preparação de insulina suína lenta no controle de cães diabéticos. *Acta Scientiae Veterinariae*, 34(2), 125-135.
- Poppl, A. G., Souza, F. E., Neves, K. S., Beck, C. A. C., Leal, J. S., Driemeier, D., Lasta, C. S., González, F. H. D., Valle, S. C., Kucharski, L. C., & Silva, R. S. M. (2007). Influência do complexo hiperplasia endometrial cística - piómetra na sensibilidade periférica à insulina e predisposição à diabetes mellitus: resultados preliminares. *Acta Scientiae Veterinariae*, 35(2), 465-467.
- Poppl, A. G., Trapp, M., Lorandi, A. L., Ligocki, G. L., Uez, F., Assis, L., Silva, R. S. M., & Kucharski, L. C. (2004). Utilização da técnica de binding para avaliar o receptor de insulina no tecido adiposo de cães diabéticos [abstract] [versão electrónica]. In *Anais do XVI Congresso Estadual de Medicina Veterinária, Passo Fundo, Brasil, 1-5 June*.
- Poppl, A. G., Valle, S. C., Gonzalez, F. H. D., Beck, C. A. C., Kucharski, L. C. & Silva, R. S. M. (2009). Effect of estrus cycle and pyometra on insulin receptor tyrosine kinase activity and insulin receptor binding in female dogs. In *32th World Congress of World Small Animal Veterinary Association Proceedings WSAVA, São Paulo, Brasil, 21-24 July*, pp. 136-138.
- Prahl, A., Guptill, L., Glickman, N. W., Tetrack, M., & Glickman, L. T. (2007). Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(5), 351-358. doi:10.1016/j.jfms.2007.02.004
- Pratley, R. E., & Salsali, A. (2007). Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Current Medical and Research Opinion*, 23(4), 919-931.
- Prescott, L. M., Harley, J. P., & Klein, D. A. (2005). *Microbiology* (6th ed., p749). New York, McGraw-Hill.
- Pressler, B. M., Vaden, S. L., Lane, I. F., Cowgill, L. D., & Dye, J. A. (2003). *Candida* spp. urinary tract infections in 13 dogs and seven cats: predisposing factors, treatment, and outcome. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(3), 263-70.
- Puliyel, J. (2003). Osmotonicity of acetoacetate: possible implications for cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Medical Science Monitor*, 9(4), 130-133.
- Rabinovitch, A. (1998). An update on cytokines in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metabolism Reviews*, 14(2), 129-151.
- Rand, J. S. (2007). Feline Diabetes Mellitus: pathogenesis and principles of therapy. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida*. Acedido em Set. 7, 2011, disponível em <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2007/SAE/130.asp?LA=1>

- Rand, J. S. (2009). Feline diabetes mellitus. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XIV* (14th ed., pp. 199-204). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Rand, J. S., Appleton, D., Fleeman, L. M., & Farrow, H. A. (2003). The link between obesity and diabetes in cats and dogs. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 18-22 January*, pp. 292-293.
- Rand, J. S., Bobbermien, L. M., Hendrikz, J. K., & Copland, M. (1997). Over representation of Burmese cats with diabetes mellitus. *Australian Veterinary Journal*, 75(6), 402-405.
- Rand, J. S., Fleeman, L. M., Farrow, H. A., Appleton, D. J., & Lederer, R. (2004). Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *The American Society for Nutritional Sciences: Journal of Nutrition*, 134(8), 2072S-2080S.
- Rand, J. S., Kinnaird, E., Baglioni, A., Blackshaw, J., & Priest, J. (2002). Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(2), 123-132.
- Rand, J., & Marshall, R. (2004). Feline diabetes mellitus. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Small Animal Endocrinology* (3rd ed., pp. 129-141). United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association.
- Rand, J. S., & Marshall, R. D. (2005). Understanding feline diabetes mellitus: pathogenesis and management, *Waltham Focus*, 15(3), 5-11.
- Rand, J. S., & Martin, G. J. (2001). Management of feline diabetes mellitus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(5), 881-913.
- Rebsomen, L., Pitel, S., Boubred, F., Buffat, C., Feuerstein, J. M., Raccach, D., Vague, P., & Tsimaratos, M. (2006). C-peptide replacement improves weight gain and renal function in diabetic rats. *Diabetes and Metabolism*, 32(3), 223-228.
- Reusch, C. E. (2009). Diabetic monitoring. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XIV* (14th ed., pp. 209-213). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Reusch, C. E. (2010). Feline diabetes mellitus. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed., Vol. 2, pp. 1796-1816). St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Reusch, C. E., & Haberer, B. (2001). Evaluation of fructosamine in dogs and cats with hypo- or hyperproteinaemia, azotaemia, hyperlipidaemia and hyperbilirubinaemia [abstract]. *The Veterinary Record*, 148(12), 370-376.
- Reusch, C. E., Liehs, M. R., Hoyer, M., & Vochezer, R. (1993). Fructosamine. A new parameter for diagnosis and metabolic control in diabetic dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(3), 177-182.
- Reusch, C. E., Robben, J. H., & Kooistra, H. S. (2010). Endocrine pancreas. In A. Rijnberk & H. S. Kooistra (Eds.), *Clinical endocrinology of dogs and cats* (2nd ed., pp. 155-173). Hannover, Alemanha: Kluwer Academic Publishers.
- Reusch, C. E., & Tomsa, K. (1999). Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(9), 1297-1300.

- Rios, L., & Ward, C. (2008). Feline diabetes mellitus: pathophysiology and risk factors. *Compendium Continuing Education for Veterinarians*, 30(12), E1-E7.
- Richter, M., Guscetti, F., & Spiess, B. (2002). Aldose reductase activity and glucose-related opacities in incubated lenses from dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*, 63(11), 1591-1597. doi: 10.2460/ajvr.2002.63.1591
- Robertson, I. D. (1999). The influence of diet and other factors on owner-perceived obesity in privately owned cats from metropolitan Perth, Western Australia. *Preventive Veterinary Medicine*, 40(2), 75-85. doi:10.1016/S0167-5877(99)00024-0
- Root, M. V., Johnson, K. H., Allen, W. T., & Johnston, S. D. (1995). Diabetes mellitus associated with pancreatic endocrine insufficiency in a kitten. *Journal of Small Animal Practice*, 36(9), 416-420. doi:10.1111/j.1748-5827.1995.tb02972.x
- Rotlewicz, N. B., Gallelli, M. F., Blatter, M. F. C., Miceli, D. D. M., & Castillo, V. A. (2010). Pathophysiology of diabetes mellitus and its relationship with obesity in cats. *Slovenian Veterinary Research*, 47(1), 29-34.
- Sadler, T. W. (2005). *Langman embriologia médica* (9th ed., pp. 199-201). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Scaramal, J. D., Renauld, A., Gomez, N. V., Garrido, D., Wanke, M. M., & Marquez, A. G. (1997). Natural estrous cycle in normal and diabetic bitches in relation to glucose and insulin tests. *Medicina (Buenos Aires)*, 57(2), 169-180.
- Scarlett, J. M., & Donoghue, S. (1998). Associations between body condition and disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(11), 1725-1731.
- Scarlett, J. M., Donoghue, S., Saidla, J., & Wills, J. (1994). Overweight cats: prevalence and risk factors. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 18(1), 22-28.
- Schaer, M. (2008a). Fructosamine testing. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 19-23 January*, p.445. Acedido em Set. 7, 2011, disponível em <http://www.ivis.org/docarchive/proceedings/navc/2008/sae/152.pdf>
- Schaer, M. (2008b). Monitoring the feline diabetic. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 19-23 January*, p.446. Acedido em Set. 7, 2011, disponível em <http://www.ivis.org/docarchive/proceedings/navc/2008/sae/153.pdf>
- Scott, D. W., Miller, W. H., & Griffin, C. E. (2001). *Muller & Kirk's small animal dermatology* (6th ed., p869). Philadelphia, W. B. Saunders.
- Scott-Moncrieff, J. C. (2010). Insulin resistance in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 241-257. doi:10.1016/j.cvsm.2009.10.007
- Selman, P. J., Mol, J. A., Rutteman, G. R., & Rijnberk, A. (1994). Progestin treatment in the dog: I. Effects on growth hormone, insulin-like growth factor I and glucose homeostasis. *European Journal of Endocrinology*, 131(4), 413-421.
- Shepherd, P. R., & Kahn, B. B. (1999). Glucose transporters and insulin action: implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 341, 248-257.

- Short, A. D., Catchpole, B., Kennedy, L. J., Barnes, A., Fretwell, N., Jones, C., Thomson, W., & Ollier, W. E. R. (2007). Analysis of candidate susceptibility genes in canine diabetes. *Journal of Heredity*, 98(5), 518-525.
- Shyangdan, D. S., Royle, P., Clar, C., Sharma, P., Waugh, N., & Snaith, A. (2011). Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10. doi: 10.1002/14651858.CD006423.pub2
- Sigle, K. J., & Nasisse, M. P. (2006). Long-term complications after phacoemulsification for cataract removal in dogs: 172 cases (1995-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(1), 74-79.
- Smith, F. O. (2006). Canine pyometra. *Theriogenology*, 66(3), 610-612. doi:10.1016/j.theriogenology.2006.04.023
- Steiner, J. M. (2003). Diagnosis of pancreatitis [abstract]. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(5), 1181-1195.
- Steiner, D. J., Kim, A., Miller, K., & Hara, M. (2010). Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition. *Islets*, 2(3), 135-145.
- Struble, A. L., Kass, R. W., Feldman, P. H., & Nelson, E. C. (1998). Systemic hypertension and proteinuria in dogs with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(6), 822-825.
- Szypowska, A., Golicki, D., Groele, L., & Pańkowska, E. (2011). Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 121(7-8), 237-245.
- Tanaka, A., Inoue, A., Takeguchi, A., Washizu, T., Bonkobara, M., & Arai, T. (2005). Comparison of expression of glucokinase gene and activities of enzymes related to glucose metabolism in livers between dog and cat. *Veterinary Research Communications*, 29(6), 477-485.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (1997). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 20, 1183-1197. doi:10.2337/diacare.20.7.1183
- The State of Pet Health by Banfield. (2011). Banfield Pet Hospital® State of Pet Health, 2011 Report. Acedido em Set. 4, 2011, disponível em <http://www.banfield.com/Banfield/files/bd/bd826667-067d-41e4-994d-5ea0bd7db86d.pdf>
- Toll, J., Ashe, C. M., & Trepanier, L. A. (2003). Intravesicular administration of clotrimazole for treatment of candiduria in a cat with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(8), 1156-1158.
- Wade, C., Gething, M., & Rand, J. (1999). Evidence of a genetic basis for diabetes mellitus in Burmese cats [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(3), 269.
- Wahren J. (2004). C-peptide: new findings and therapeutic implications in diabetes. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 24(4), 180-189.
- Wahren, J., Shafqat, J., Johansson, J., Chibalin, A., Ekberg, K., & Jornvall, H. (2004). Molecular and cellular effects of C-peptide: new perspectives on an old peptide. *Experimental Diabetes Research*, 5(1), 15-23.

- Walker, M. (1995). Obesity, insulin resistance, and its link to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 44(3), 18-20.
- Wang, F., Carabino, J. M., & Vergara, C. M. (2003). Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clinical Therapeutics*, 25(6), 1541-1577.
- Washizu, T., Tanaka, A., Sako, T., Washizu, M., & Arai, T. (1999). Comparison of the activities of enzymes related to glycolysis and gluconeogenesis in the liver of dogs and cats. *Research in Veterinary Science*, 67(2), 205-206.
- Watson, P. J. (2007). How I treat concurrent diabetes mellitus and pancreatitis. In *Proceedings of The North American Conference*. 2007: 471-472.
- Weiss, D. J., Gagne, J.M., & Armstrong, J. (1996). Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 209(6), 1114-1116.
- Werner, H., & Chantelau, E. A. (2011). Differences in bioactivity between human insulin and insulin analogues approved for therapeutic use- compilation of reports from the past 20 years. *Diabetology and Metabolism Syndrome*, 3(13), 1-10. doi:10.1186/1758-5996-3-13
- Wiberg, M. E., & Westermarck, E. (2002). Subclinical exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 220(8), 1183-1187.
- Wieczorek, G., Pospischil, A., & Perentes, E. (1998). A comparative immunohistochemical study of pancreatic islets in laboratory animals (rats, dogs, minipigs, nonhuman primates). *Experimental and Toxicologic Pathology*, 50(3), 151-172.
- Wilde, M. I., & McTavish, D. (1997). Insulin lispro: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 54(4), 597-614.
- Wilkins, C., Long, R. C. Jr, Waldron, M., Ferguson, D. C., & Hoenig, M. (2004). Assessment of the influence of fatty acids on indices of insulin sensitivity and myocellular lipid content by use of magnetic resonance spectroscopy in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 65(8), 1090-1099.
- Willard, M. D., & Tvedten, H. (2004). *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods* (4th ed., p99, p236). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Williams, D. A. (1999). Diseases of the exocrine pancreas. In J. K. Dunn (Ed.), *Textbook of small animal medicine* (pp. 498-499). London: W. B. Saunders Company.
- Woods, J. P., Panciera, D. L., Snyder, P. S., Jackson, M. W., & Smedes, S. L., (1994). Diabetes mellitus in a kitten. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 30, 177-180.
- World Health Organization (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, WHO.
- Xenoulis, P. G., & Steiner, J. M. (2010). Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *The Veterinary Journal*, 183, 12-21. doi:10.1016/j.tvjl.2008.10.011
- Yano, B. L., Hayden, D. W., & Johnson, K. H. (1981a). Feline insular amyloid: incidence in adult cats with no clinicopathologic evidence of overt diabetes mellitus. *Veterinary Pathology*, 18(3), 310-315.

- Yano, B. L., Hayden, D. W., & Johnson, K. H. (1981b). Feline insular amyloid: association with diabetes mellitus. *Veterinary Pathology*, 18(5), 621-627.
- Zini, E., Osto, M., Franchini, M., Guscetti, F., Donath, M. Y., Perren, A., Heller, R. S., Linscheid, P., Bouwman, M., Ackermann, M., Lutz, T. A., & Reusch, C. E. (2009). Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat. *Diabetologia*, 52(2), 336-346.
- Zoran, D. L. (2009). Diet and diabetes. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XIV* (14th ed., pp. 204-209). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Zoran, D. L. (2010). Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 221-239. doi:10.1016/j.cvsm.2009.10.009

Anexo 1 - Casuística acompanhada na consulta externa, de acordo com as diferentes áreas de intervenção médica, no Hospital Veterinário Montenegro.

Consulta externa	Frequência relativa (%)
Doenças Musculares e Osteoarticulares	12,5
Gastroenterologia	9,3
Oftalmologia	9,1
Estomatologia e Odontologia	8,6
Otorrinolaringologia	8,5
Nefrologia e Urologia	7,0
Reprodução e Obstetrícia	6,9
Doenças do Sistema Linfohematopoiético	5,7
Cardiologia	5,6
Doenças Respiratórias	5,5
Dermatologia	5,2
Doenças Infecto-Contagiosas	5,1
Neurologia	4,5
Endocrinologia	2,6
Toxicologia	1,7
Doenças Hepáticas	1,6
Doenças Pancreáticas	0,6
Total	100

Anexo 2 - Exames imagiológicos acompanhados durante o período de estágio, no Hospital Veterinário Montenegro.

Imagiologia	Frequência relativa (%)
Radiografia	66,5
Ecografia	22,8
Electrocardiograma (ECG)	3,4
Mielografia	2,5
Ecocardiografia	2,2
Endoscopia	0,9
Tomografia Axial Computorizada	0,9
Colonoscopia	0,4
Rinoscopia	0,3
Ressonância Magnética	0,1
Total	100

Anexo 3 - Cirurgias acompanhadas durante o período de estágio, no Hospital Veterinário Montenegro.

Área de Cirurgia	Frequência relativa (%)
Tecidos Moles	60,5
Pequenas Cirurgias	30,2
Ortopedia e Traumatologia	8,3
Oftalmologia	0,7
Animais Exóticos	0,3
Total	100

Anexo 4 - Caracterização da amostra de canídeos (n=23), aquando do diagnóstico de DM, em função da idade, condição corporal (CC), sexo, estado reprodutivo e raça.

Canídeos	Idade (anos)	CC (1 a 5)	Sexo	Estado reprodutivo	Raça
1 - "Alaska"	8	3	F	Inteira	<i>Husky Siberiano</i>
2 - "Baía"	13	3	M	Castrado	SRD
3 - "Bambi"	8	3	F	Inteira	Caniche Médio
4 - "Barbie"	7	3	F	Inteira	SRD
5 - "Blacky"	9	4	F	Castrada	SRD
6 - "Bolinhas"	5	3	M	Inteiro	SRD
7 - "Branca"	9	5	F	Inteira	SRD
8 - "Carocha"	10	4	F	Inteira	Pequinês
9 - "Catita"	11	2	F	Inteira	SRD
10 - "Dolly"	10	3	F	Inteira	<i>Yorkshire Terrier</i>
11 - "Dunna"	8	4	F	Inteira	<i>Labrador Retriever</i>
12 - "Francisca"	6	4	F	Inteira	SRD
13 - "Júnior"	11	3	M	Inteiro	Dálmata
14 - "Lolita"	10	3	F	Inteira	SRD
15 - "Matilde"	12	4	F	Inteira	<i>Cocker Spaniel Inglês</i>
16 - "Mia"	10	3	F	Inteira	SRD
17 - "Neco"	10	1	M	Inteiro	SRD
18 - "Niko"	14	3	M	Inteiro	SRD
19 - "Pluma"	8	4	F	Inteira	SRD
20 - "Queen"	7	4	F	Castrada	SRD
21 - "Sansão"	12	3	M	Inteiro	<i>Cocker Spaniel Inglês</i>
22 - "Toffy"	11	3	F	Inteira	Pequinês
23 - "Tommy"	1,5	2	M	Inteiro	<i>Cavalier King Charles Spaniel</i>

Anexo 5 - Caracterização da amostra de canídeos (n=23) em função do estímulo iatrotópico, sinais clínicos, exame físico, história clínica relevante, diagnóstico, tratamento e evolução clínica.

C	Estímulo iatrotópico	Sinais clínicos	Exame físico	História clínica relevante	Diagnóstico	Tratamento	Evolução clínica
1	Anorexia e vômito	Anorexia, vômito, prostração grave, Pu/Pd e perda de peso (há +/- 6 meses).	Mucosas pálidas, taquicardia, dor e distensão abdominais. Desidratação moderada.	Está na fase lútea do ciclo éstrico (diestro).	CAD e piómetra fechada.	Estabilização clínica: fluidoterapia IV (NaCl 0,9%), Ab de largo-espectro (IV), AINEs (SC) e actrapid (0,2 UI/Kg, IM); OVH.	IRA (oligo-anúria) pós-OVH, não respondeu ao tratamento com furosemida e dopamida. Óbito 1 dia após cirurgia.
2	Vômito	Anorexia, vômito, letargia e prostração.	Dor abdominal, taquicardia, taquipneia e hepatomegalia. Desidratação ligeira.	Nódulo hepático de pequena dimensão há 2 anos (citologia: ligeira a moderada degeneração não lipídica e ligeira hepatite neutrofílica).	CAD e hepatopatia.	Fluidoterapia IV e actrapid. Caninsulin.	Tremores e convulsões. Dono optou por eutanásia 6 dias após diagnóstico.
3	Diarreia há 2 semanas	Pu/Pd e diarreia há 2 semanas.	Hepatomegalia.		DM e pancreatite.	Royal Canin Weight, Caninsulin (0,1 ml SC BID) e Flagyl® (1/2cp BID, 5 dias).	Cataratas diabéticas (6 meses dp). Perdeu-se contacto.
4	Poliúria	Pu/Pd	Normal (SADR).	Cio há 1 mês (diestro).	DM	OVH e Caninsulin.	Está bem 3 anos dp, com caninsulin e alimentação w/d.
5	Tosse	Intolerância ao exercício e tosse seca mais à noite, Pu/Pd, perda de peso (há +/- 4 meses).	Tosse facilmente induzida por palpação da traqueia. Sopro sistólico apical esquerdo grau 4/6.		DM e insuficiência crónica da válvula mitral (ICVM).	Caninsulin e Royal Canin Weight Control Destartarização IECA + diurético.	Doseamento da fructosamina=394,1 µmol/L (250.0 - 343.0), 12 meses após diagnóstico. Mau controlo 2,5 anos depois – ICC.
6	Vômito e diarreia com sangue	Anorexia, apatia, fraqueza generalizada, perda de peso, vômito e diarreia com sangue.	Dispneia, hálito cetónico e dor abdominal intensa.	Dois episódios de obstrução urinária por cálculos, tendo feito duas cistotomias e na ultima fez ainda uma uretostomia. Nodulectomia no MPE (maligno).	DM complicada (CAD).	Fluidoterapia IV e actrapid. Caninsulin.	Mau controlo. Eutanásia 1 mês depois – biópsia de pâncreas (adenocarcinoma pancreático).
7	Perda de visão	Pu/Pd, polifagia, letargia e perda de visão.	Cataratas bilaterais maduras, blefaroespasmos, congestão dos vasos episclerais, hipotensão ocular (PIO de 9-10 de média nos dois olhos, um pouco mais baixa no olho direito). Mau estado geral do pêlo (seco, áspero e baço).	Obesidade	DM Cataratas diabética e uveíte.	Caninsulin e Royal Canin Weight Control.	CAD, 7 meses depois do diagnóstico de DM. Mau controlo – ITU.

Anexo 5 - Caracterização da amostra de canídeos (n=23) em função do estímulo iatrotópico, sinais clínicos, exame físico, história clínica relevante, diagnóstico, tratamento e evolução clínica (continuação).

C	Estímulo iatrotópico	Sinais clínicos	Exame físico	História clínica relevante	Diagnóstico	Tratamento	Evolução clínica
8	Prurido generalizado.	Pu/Pd, polifagia e prurido generalizado.	Ferida no flanco lateral esquerdo sem sinais de infecção. Rarefação do pêlo no triângulo do lombosacro. Nódulo no pescoço, subcutâneo e difuso que aumentou de tamanho.	DAPP, otite externa, dermatite alérgica; luxação da rótula direita, ruptura de ligamentos cruzados e artrose marcada; colapso da traqueia. Vários tratamentos com Lepicortinolo® e Medrol®.	DM.	OVH e nodulectomia Caninsulin e dieta (w/d)	Bom controlo. Está bem, 11 meses depois do diagnóstico de DM.
9	Vômito	Anorexia, vômito e prostração.	Respiração profunda tipo <i>Kussmaul</i> . Desidratação ligeira.	Cio há 1 mês.	CAD e piómetra aberta.	Fluidoterapia IV para estabilização e correção do ionograma. OVH	Óbito 48 horas depois (coma cetodiabético).
10	Polifagia e perda de peso	Pu/Pd, polifagia e perda de peso.	Luxação da rótula bilateral (crepitações), hepatomegália e distensão abdominal. Desidratação ligeira.	Cio há 3 semanas Hiperadrenocorticismos.	DM e hiperadrenocorticismos.	Caninsulin e dieta (w/d) OVH	CAD, 1 mês depois do diagnóstico de DM.
11	Pu/Pd	Pu/Pd	Doença periodontal grave. Pêlo baço e seborreia.	Diestro	DM, doença periodontal e ITU.	Caninsulin e dieta (w/d) OVH Destartarização e extracção de dentes.	Bom controlo. Está bem 3 meses depois do diagnóstico de DM.
12	Polifagia	Pu/Pd e polifagia.	Dor abdominal na área do estômago. Doença periodontal ligeira.	Epilepsia, tratamento com fenobarbital e brometo de potássio. Cio há 1 mês.	DM	Caninsulin e dieta (w/d)	Donos não aceitaram OVH. Cataratas 16 meses depois do diagnóstico de DM. Muito difícil controlo: vários episódios de hipoglicémia e de internamento para estabilização.
13	Vômito	Anorexia, vômito, apatia e Pu/Pd.	Dor abdominal.		CAD, hepatopatia e ITU.	Cistotomia para remoção de cálculos Fluidoterapia e Ab Caninsulin e dieta (w/d).	Bom controlo. Está bem 1 mês depois do diagnóstico de CAD.
14	Pu/Pd	Pu/Pd, perda de peso.	Normal (SADR).	Dermatite alérgica (tratamento com Lepicortinolo®). Cio há 3 semanas.	DM	Caninsulin e dieta OVH.	Episódios de hipoglicémia por erros na administração da insulina.

Anexo 5 - Caracterização da amostra de canídeos (n=23) em função do estímulo iatrotópico, sinais clínicos, exame físico, história clínica relevante, diagnóstico, tratamento e evolução clínica (continuação).

C	Estímulo iatrotópico	Sinais clínicos	Exame físico	História clínica relevante	Diagnóstico	Tratamento	Evolução clínica
15	Pu/Pd	Pu/Pd, polifagia.	Nódulos mamários em ambas as cadeias. Dor abdominal, otite bilateral e seborreia.	Piômetra aberta há 6 meses (tratamento médico). Cio há 15 dias.	DM e tumores mamários.	OVH e cistotomia para remoção de cálculos. Fluidoterapia e Ab Actrapid e depois Caninsulin e dieta (w/d)	Bom controlo. Está bem 6 meses após o diagnóstico de DM.
16	Prostração	Pu/Pd, perda de peso acentuada, letargia e prostração.	Nódulos mamários em ambas as cadeias. Área de tumefacção na região peri-vulvar.	Cio há 1 mês.	DM e tumores mamários.	Caninsulin e dieta (w/d)	Donos não aceitaram OVH. Eutanásia 2 meses depois.
17	Vômito	Vômito, anorexia, diarreia crónica, Pu/Pd e perda de peso crónica.	Emaciado, ictérico	Diarreia e perda de peso crónicas.	CAD e IPE.	Fluidoterapia IV para estabilização e correcção do ionograma. Actrapid.	Óbito 10 dias depois do diagnóstico de DM.
18	Prostração	Anorexia, vômito, depressão, Pu/Pd, polifagia e aumento de peso.	Desidratação moderada.	Nefrectomia do rim direito (há 5 anos). Tumor mesenquimatoso com características malignas na parede costal esquerda.	CAD	Fluidoterapia IV e actrapid.	Coma cetoadidótico. Óbito 12 horas depois.
19	Pu/Pd	Pu/Pd e polifagia.	Pêlo em mau estado geral e Hepatomegália. Desidratação ligeira.	Dermatite alérgica. Tratamento com Medrol® e Lepicortinolo®.	DM	Caninsulin (0,06 ml SC) e Royal Canin Weight OVH.	Algumas falhas na administração por parte da dona. Doseamento de fructosamina=685 µmol/L (250.0 - 343.0), 6 meses após o diagnóstico de DM.
20	Letargia	Pu/Pd, perda de peso e letargia.	Normal (SADR).	Incontinência urinária 1 ano após OVH (tratamento com Incurin®-estriol). Dermatite alérgica de origem alimentar e otite bilateral crónica (tratamento com Lepicortinolo®). Tosse seca de origem traqueo-brônquica (padrão brônquico ao rx, tratamento com Lepicortinolo®).	DM	Caninsulin e w/d	Cataratas 5 meses depois do diagnóstico de DM. ITU, tumor na bexiga (CCT) Metástases pulmonares. Eutanásia 2,5 anos depois do diagnóstico de DM.

Anexo 5 - Caracterização da amostra de canídeos (n=23) em função do estímulo iatrotópico, sinais clínicos, exame físico, história clínica relevante, diagnóstico, tratamento e evolução clínica (continuação).

C	Estímulo iatrotópico	Sinais clínicos	Exame físico	História clínica relevante	Diagnóstico	Tratamento	Evolução clínica
21	Pu/Pd	Pu/Pd	Nódulo perianal. Otite bilateral ligeira, pododermatite e tártaro.	Várias obstruções urinárias, cálculos na uretra peniana e cristais na bexiga (fosfato de cálcio e estruvite). KCS bilateral grave e pannus (queratite superficial crónica).	DM, pododermatite e pancreatite.	Caninsulin e u/d Destartarização.	Bom controlo durante 15 meses. Eutanásia 15 meses depois, por agravamento do quadro clínico.
22	Poliúria	Pu/Pd, polifagia e perda de peso.	Tumores mamários na cadeia direita (ulcerados).	Hérnia L1-L2 (tratamento com Lepicortinolo®).	DM e tumores mamários.	Caninsulin e ração diabetic da Royal Canin. Mastectomia e OVH.	Bom controlo 12 meses após o diagnóstico de DM.
23	Prurido	Pu/Pd, perda de peso e letargia.	Colaretes epidérmicos, alopécias peri-oculares e troncais.	Tratamento com corticosteróides e ciclosporina A.	DM e dermatite atópica.	Caninsulin e dieta hipoalergénica.	Difícil controlo. Exclusão de pancreatite (cPLI=178,2 µg/L).

Anexo 6 - Alterações presentes no hemograma, bioquímicas, urianálise, ecografia abdominal e outros exames complementares, na amostra de canídeos (n=23), aquando do diagnóstico de DM.

C	Alterações no hemograma e/ou esfregaço sanguíneo	Alterações nas análises bioquímicas	Alterações na urianálise	Alterações ecográficas	Outros exames complementares
1	Anemia normocítica e normocrômica ligeira (não regenerativa). Leucocitose moderada, neutrofilia com desvio à esquerda e sinais de toxicidade (corpos de Dohle), monocitose. Trombocitose reactiva.	Hiperglicémia. Azotémia moderada. Aumento da ALT e da FAS.	Glicosúria e cetonúria.	Hiperplasia endometrial uterina com liquido acumulado. A imagem sugere piometra, mucómetra ou hemómetra. Aumento da ecogenicidade hepática.	
2	Normal	Hiperglicémia. Aumento da FAS.			
3	Normal	Hiperglicémia	Glicosúria e cetonúria	Fígado heterogéneo e pâncreas hipocogénico.	
4	Normal	Hiperglicémia. Aumento da FAS	Glicosúria	Quistos ováricos e endométricos.	
5	Normal	Hiperglicémia e hipercolesterolémia. Aumento da ALT, AST e FAS. Aumento da fructosamina.	Glicosúria	Hepatomegália.	Rx tórax: dilatação cardíaca esquerda. ECG: arritmia sinusal Ecocardiografia: ICVM
6	Leucocitose, neutrofilia e monocitose. Trombocitose reactiva.	Hiperglicémia. Azotémia e hipoalbuminémia Aumento da ALT e da FAS. Amilase aumentada (2097 UI/L)			Biópsia de pâncreas: adenocarcinoma pancreático (Anexo 19).
7	Normal	Hiperglicémia e hipertriglicerémia. Azotémia	Glicosúria e leucocitúria		
8	Leucocitose e neutrofilia.	Hiperglicémia	Glicosúria e cetonúria	Quistos ováricos bilaterais.	Biópsia do nódulo subcutâneo: quisto epidérmico.
9	Leucocitose e neutrofilia.	Hiperglicémia. Aumento da ALT, AST e FAS. Hipoclorémia, hipocaliémia e hiponatrémia.		Piometra e quistos ováricos. Aumento ligeiro da adrenal esquerda.	
10	Normal	Hiperglicémia e hiperproteinémia. Aumento da FAS	Glicosúria	Hiperecogenicidade difusa do fígado. Hepatomegália. Aumento da adrenal direita.	Teste de estimulação pela ACTH: confirmação de hiperadrenocorticismo.
11	Leucocitose e neutrofilia	Hiperglicémia Aumento da ALT	Glicosúria e cetonúria. Leucocitúria e bacteriúria.	Quistos ováricos bilaterais.	Anatomia patológica (útero e ovários): corpos lúteos e quistos foliculares ováricos. Hemorragia endometrial.
12	Normal	Hiperglicémia. Aumento da ALT, AST e FAS.	Glicosúria	Estase intestinal e aumento da ecogenicidade hepática.	Rx: dilatação gástrica e acumulação de fezes no intestino.

Anexo 6 - Alterações presentes no hemograma, bioquímicas, urianálise, ecografia abdominal e outros exames complementares, na amostra de canídeos (n=23), aquando do diagnóstico de DM (continuação).

C	Alterações no hemograma e/ou esfregaço sanguíneo	Alterações nas análises bioquímicas	Alterações na urianálise	Alterações ecográficas	Outros exames complementares
13	Leucocitose e neutrofilia.	Hiperglicémia Aumento da FAS	Glicosúria e cetonúria. Proteinúria e hematúria	Sedimento intenso na vesícula biliar. Calcificações renais.	Laparotomia exploratória: biópsia de fragmento de fígado (hepatite sub-aguda difusa); biópsia de fragmento de próstata (prostatite crónica); biópsia (cistite crónica com urolitíase).
14		Hiperglicémia	Glicosúria e cetonúria		
15	Normal	Hiperglicémia e hipercolesterolémia. Hiperproteinémia e hiperglobulinémia. Hipercalcémia.	Glicosúria e cetonúria. Proteinúria	Nódulos hiperecogénicos no fígado, útero distendido, quistos ováricos e calcificações renais.	Rx digital toraco-abdominal lateral: 5 cálculos vesicais, muito radiopacos e grandes.
16	Normal	Hiperglicémia	Glicosúria e cetonúria.		Citologia vaginal: normal
17					
18	Normal	Hiperglicémia e hipercolesterolémia. Azotémia Hiperproteinémia Aumento da ALT, AST e FAS Hiponatrémia e hipoclorémia.			
19	Normal	Hiperglicémia Aumento da ALT e FAS Hiponatrémia	Glicosúria	Aumento da ecogenecidade hepática e hepatomegália.	
20	Normal	Hiperglicémia Hipertrigliceridémia	Glicosúria	Múltiplos nódulos hepáticos de ecogenicidade variada.	
21	Leucocitose e neutrofilia.	Hiperglicémia Hipoalbuminémia Aumento da FAS	Glicosúria e cetonúria	Reacção peritoneal com área hipoeecogénica dorso-caudal ao lado esquerdo do estômago, compatível com o pâncreas. Aparente espessamento do intestino e uma área com pregueamento. Cálculos na bexiga.	
22	Leucocitose e neutrofilia (com desvio à esquerda).	Hiperglicémia	Glicosúria	Múltiplos nódulos hepáticos de ecogenicidade variada.	
23		Hiperglicémia Aumento da ALT Nota: amilase e lipase normais	Glicosúria	Aumento da ecogenecidade hepática.	Doseamento da PLI=178,2 µg/L Valores de referência: <200,0 µg/L (exclusão de pancreatite).

Anexo 7 - Resultados dos hemogramas da amostra de canídeos (n=23), aquando do diagnóstico de DM.

C	GV (10 ¹² /L) (5,5-8,5)	Ht (%) (35-55)	Hg (g/dL) (10-18)	VCM (fL) (58-73)	HCM (pg) (19-28)	CHCM (g/dL) (28-40)	RDW (%) (10-14)	Leucócitos (10 ⁹ /L) (6,0-17,0)	Neutrófilos (10 ⁹ /L) (3,0-11,5)	Linfócitos (10 ⁹ /L) (1,0-4,8)	Monócitos (10 ⁹ /L) (0,2-1,3)	Plaquetas (10 ⁹ /L) (120-550)
1	5,2	33,5	9,2	70,7	19,8	28,6	12,6	25,1	22,5	2,4	3,3	565
2	6,95	38,5	12,6	58,1	19,1	32,7	-	13,36	10,0	2,91	0,37	220
3	6,24	42,4	13,4	68,0	21,4	31,6	-	15,28	11,5	3,2	0,8	237
4	5,97	39,4	13,3	66,1	22,2	33,7	-	10,22	7,6	2,2	0,3	256
5	6,31	48,4	15,4	71,1	22,0	30,9	10,2	9,83	7,1	2,96	0,39	443
6	5,5	36,3	10,3	70,8	21,8	28,2	13,7	22,2	14,5	3,2	4,8	710
7	7,45	53,2	17,5	70,9	23,2	32,4	-	8,28	7,12	2,11	0,31	360
8	5,85	43,2	13,6	73,0	23,2	31,4	10,1	17,31	13,4	1,5	1,0	355
9	6,28	43,4	13,2	69,2	21,0	30,4	-	26,17	22,9	2,77	0,49	392
10	6,83	51,8	17,5	70,1	23,6	33,7	-	6,14	4,12	1,91	0,2	294
11	8,33	56,8	16,9	68,3	20,2	29,7	10,0	21,55	17,89	3,21	0,45	129
12	5,59	38,8	13,3	69,8	23,0	34,2	-	13,62	9,8	3,4	0,5	264
13	6,14	39,7	12,5	64,5	20,3	31,4	11,8	18,48	16,73	1,51	0,24	505
14												
15	6,82	46,9	14,2	68,9	20,8	30,2	-	13,59	9,95	3,35	0,29	378
16	7,11	38,1	13,4	61,1	22,1	31,2	-	13,38	8,44	3,1	0,35	298
17												
18	6,40	42,1	13,8	65,9	21,5	32,7	-	14,45	11,5	1,92	0,2	445
19	7,68	50,6	14,7	66,0	19,1	29,0	10,7	10,23	6,57	3,37	0,29	234
20	5,89	41,4	13,0	70,3	22,0	31,4		15,96	10,5	1,26	0,22	526
21	5,55	35,9	11,0	72,6	23,1	30,6	10,0	17,14	14,30	2,5	0,4	505
22	5,56	35,1	10,4	68,1	20,1	29,6	-	23,38	19,7	3,2	0,5	565
23												

Anexo 8 - Resultados das análises bioquímicas plasmáticas da amostra de canídeos (n=23), aquando do diagnóstico de DM.

C	Glu (mg/dL) (60-120)	BUN (mg/dL) (9-30)	Creat (mg/dL) (0,6-1,5)	Colest (mg/dL) (125-360)	Trigl. (mg/dL) (21-116)	PT (g/dL) (5,0-7,0)	Alb (g/dL) (3,4-4,5)	Glob (g/dL) (1,5-5,0)	Bil T (mg/dL) (0,1-1,0)	ALT (GPT) (U/L) (9-90)	AST (GOT) (U/L) (8-38)	FAS (U/L) (29-250)	Cl (mmol/L) (95-120)	K (mmol/L) (4,0-6,0)	Na (mmol/L) (138-162)	Ca (mg/dL) (9,0-12,3)
1	347	98,2	4,4	-	-	-	-	-	-	98	-	684	104	4,8	138	-
2	Hi	16,8	0,6	-	-	-	-	-	-	89	30	3375	-	-	-	-
3	386	12,2	0,6	-	-	-	-	-	-	19	-	-	-	-	-	-
4	409	9,5	0,7	-	-	-	-	-	-	71	-	366	-	-	-	-
5	501	24,3	0,4	>450	-	-	3,9	-	-	127	56	1412	-	-	-	9,8
6	515	68,9	2,4	-	-	6,4	3,1	4,0	-	105	-	1251	-	-	-	-
7	478	65	1,6	326	231	7,0	3,4	3,8	-	57	-	173	-	-	-	9,7
8	415	10,9	0,5	-	-	-	-	-	-	54	33	190	-	-	-	-
9	Hi	25,9	0,9	-	-	-	-	-	-	116	48	1538	79	3,4	123	-
10	380	18,9	0,8	-	-	7,6	3,5	4,1	0,5	42	-	300	98	4,0	138	-
11	250	13,1	0,6	-	-	-	-	-	-	201	-	54	-	-	-	-
12	261	19	0,8	231	-	6,7	-	-	0,2	113	45	394	-	-	-	-
13	319	12,1	0,5	-	-	-	-	-	-	61	-	>3500	-	-	-	-
14	307															
15	Hi	27,7	0,6	>450	-	10,2	4,3	5,9	-	51	35	-	108	5,3	143	12,9
16	510	13,2	0,8	-	-	-	-	-	-	24	-	-	-	-	-	-
17	475															
18	Hi	>140	3,6	>450	-	8,8	-	-	0,7	869	219	>3500	80	5,1	131	-
19	455	18,0	0,7	-	-	-	-	-	-	172	-	412	95	4,7	134	-
20	465	16,2	0,4	260	1334	6,0	3,4	3,0	-	39	11	229	-	-	-	9,0
21	397	29,8	0,9	-	-	-	2,7	-	0,3	53	-	962	-	-	-	8,9
22	Hi	25,1	0,8	-	-	-	-	-	-	46	28	76	-	-	-	-
23	378	23,8	0,7	350	-	-	-	-	0,1	318	-	-	-	-	-	-

Anexo 9 - Resultados das urianálises tipo 2 e uroculturas da amostra de canídeos (n=23), aquando do diagnóstico de DM.

C	DU (1,015-1,045)	Côr	Aspecto	pH (5-7)	LEU	NIT	PRO	GLU	KET	BIL	BL	Exame sedimento	Urocultura
1	1,026	Amarela	Límpida	6	-	-	-	+++	+++	-	-		
2	1,030	Amarela	Límpida	6	-	-	-	+++	++	-	-		
3	1,026	Clara	Lig. turva	5	-	-	-	+++	++	-	+		
4	1,028	Amarela	Límpida	7	-	-	-	++++	-	-	-		
5	1,040	Amarela	Límpida	6	-	-	-	+++	-	-	-		
6													
7	1,033	Amarela	Límpida	6	+++	-	-	++++	-	-	-		
8	1,030	Amarela	Límpida	6,5	-	-	-	+++	+	-	-		
9													
10	1,033	Amarela	Límpida	6	-	-	-	+++	-	-	-		
11	1,027	Amarela	Turva	5,5	-	-	++	++++	+	-	+++	Hematúria, piúria e bacteriúria (bacilos Gram-). Raras gotículas de gordura.	<i>Escherichia coli</i> 10 ⁶ UFC/mL.
12	1,036	Amarela	Límpida	6	-	-	-	+++	-	-	-		
13	1,035	Amarela	Turva	5	+	-	+++	+++	+++	-	+++	Presença de bacilos extra-celulares, raros leucócitos e células epiteliais de transição. Cristais de urato.	<i>Escherichia coli</i> 10 ⁵ UFC/mL.
14	1,038	Amarela	Límpida	6	-	-	-	+++	+	-	-		
15	1,031	Clara	Turva	6	-	-	+	++++	+	+	-		
16	1,036	Amarela	Límpida	6,5	-	-	-	+++	+	-	-		
17													
18													
19	1,040	Amarela	Límpida	6	-	-	-	+++	-	-	-		
20	1,033	Amarela	Límpida	6,5	-	-	-	+++	-	-	-		
21	1,036	Clara	Límpida	6	-	-	-	+++	+	-	-	Cristais de estruvite	
22	1,030	Amarela	Límpida	6	-	-	-	++++	-	-	-		
23													

Anexo 10 - Caracterização da amostra de felídeos (n=12), aquando do diagnóstico de DM, em função da idade, condição corporal (CC), sexo, estado reprodutivo e raça.

Felídeos	Idade (anos)	CC (1 a 5)	Sexo	Estado reprodutivo	Raça
1 - "Alf"	13	4	M	Inteiro	EC
2 - "Aninhas"	14	3	F	Castrada	EC
3 - "Artur"	10	4	M	Castrado	EC
4 - "Blanche"	12	4	F	Inteira	EC
5 - "Fox"	6	3	M	Castrado	Persa
6 - "Gaspar"	12	3	M	Inteiro	EC
7 - "Kafka"	2	5	M	Castrado	Persa
8 - "Milk"	14	3	M	Inteiro	EC
9 - "Pantufa"	4	4	F	Castrada	EC
10 - "Riquinho"	14	5	M	Inteiro	EC
11 - "Romeu"	9	4	M	Inteiro	Siamês
12 - "Tareco"	8	2	M	Inteiro	EC

Anexo 11 - Caracterização da amostra de felídeos (n=12) em função do estímulo iatrotópico, sinais clínicos, exame físico, história clínica relevante, diagnóstico, tratamento e evolução clínica.

F	Estímulo iatrotópico	Sinais clínicos	Exame físico	História clínica relevante	Diagnóstico	Tratamento	Evolução clínica
1	Vômito	Anorexia, vômito, prostração e Pu/Pd.	Desidratação ligeira, taquicardia, taquipneia e mucosas pálidas.	Pu/Pd desde há 1 mês.	DM complicada (CAD) e hepatopatia (lipidose hepática).	Internamento para estabilização.	Sem melhorias significativas. Dono optou por eutanásia 1 dia depois.
2	Vômito e anorexia	Prostração, anorexia, vômito, Pu/Pd e perda de peso.	Icterícia, desidratação moderada, taquipneia, dor abdominal e hepatomegalia.	Pu/Pd desde há 2 mês.	DM complicada (CAD) e doença hepática inflamatória (complexo colangite-colangiohepatite).	Internamento para estabilização.	Agravamento do quadro clínico durante o internamento com alterações da consciência. Óbito por falência hepática.
3	Poliúria	Pu/Pd	Pêlo em mau estado geral.	Sempre teve excesso de peso.	DM	Caninsulin e dieta. Controlo do peso.	Perda de peso, bom controlo 1 ano após o diagnóstico de DM
4	Anorexia	Prostração, anorexia, vômito. Poliúria. Corrimento vaginal purulento há 1 mês.	Desidratação moderada, distensão abdominal.	Aumentou muito de peso, após a castração. Anticoncepcional (acetato de megestrol)	DM descompensada (CAD) e piometra aberta.	OVH Actrapid e caninsulin Dieta w/d	Bom controlo: medições em casa (pica a almofada plantar com lanceta de humanos).
5	Poliúria	Pu/Pd	Hepatomegalia.	Asma felina (tratamento com córticos).	DM	Caninsulin e dieta w/d	Perda de contacto
6	Poliúria	Pu/Pd, perda de peso	Hepatomegalia.	Tosse, intolerância ao exercício. Rx torácico com padrão brônquico (tx com córticos-Medrol).	DM	Caninsulin e dieta w/d	Controlo através do doseamento da fructosamina: 669,7 µmol/L (6 meses após dx); 613,7 µmol/L (12 meses após dx).
7	Poliúria	Pu/Pd	Sopro cardíaco sistólico do lado esquerdo.	Sempre foi obeso.	DM	Caninsulin e dieta w/d	CAD e lipidose hepática 2 meses dp (dono saiu de casa). Eutanásia 4 meses depois.
8	Anorexia e prostração	Anorexia, prostração. Pu/Pd, perda de peso (desde há 4 meses)	Mucosas pálidas. Nódulo no pavilhão auricular compatível com um processo inflamatório secundário a trauma. Otite parasitária/fúngica.	Hipertensão arterial (tx com amlodipina-bloqueador dos canais de Ca).	DM descompensada (CAD) e DRC.	Internamento para estabilização.	Faleceu 10 dias dp.
9	Polidipsia	Pu/Pd, perda de peso	Normal (SADR).		DM	Caninsulin e dieta específica. Insulina Glargina (Lantus - 0.02 ml SC, BID).	Nunca se conseguiu um controlo adequado da glicémia (curvas pouco fiáveis, gata muito assustada). Doseamento da fructosamina: nunca inferior a 600 µmol/L. 10 meses após dx: quadro neurológico central - convulsões. Donos optaram por eutanásia 3 dias depois.

Anexo 11 - Caracterização da amostra de felídeos (n=12) em função do estímulo iatrotópico, sinais clínicos, exame físico, história clínica relevante, diagnóstico, tratamento e evolução clínica (continuação).

F	Estímulo iatrotópico	Sinais clínicos	Exame físico	História clínica relevante	Diagnóstico	Tratamento	Evolução clínica
10	Letargia Não salta	Pu/Pd, letargia Dificuldade a caminhar dos membros posteriores. Plantigradismo.	Seborreia grave Permanece em decúbito lateral. Lesão por fricção no MPE.	Sempre foi obeso.	DM	Caninsulin e dieta específica (Royal Canin Obesity). Controlo do peso	Episódios de hipoglicémia (erros na administração) IRC e hipertensão arterial (15 meses dp). Doseamento da fructosamina: 669 (16 meses após dx da DM); 773 (20 meses após dx da DM).
11	Pu/Pd	Pu/Pd	Lesão traumática grave na região periauricular.	Sarna otodécica (tx com amiderm loção-acetato de dexametasona). História de poliúria e polidipsia após aplicação de amiderme durante 3 semanas.	DM	Caninsulin (0.06ml SC SID) e w/d.	15 meses após dx de DM: CAD e lipidose hepática e IRC. Proprietários optaram por eutanásia.
12	Anorexia	Anorexia, perda de peso. Vômito bilioso há 2 dias.	Desidratação 7%, Icterícia e hepatomegália. Pêlo em mau estado geral.	Perda de peso (cerca de 2-3 Kg) progressiva nos últimos tempos. Donos arranjaram um gato novo.	DM descompensada (CAD), hepatopatia (lipidose hepática) e ITU.	Caninsulin (0.03 ml, SC, BID) e dieta.	Convulsão (hipoglicémia=30 mg/dL) Ok, não voltou a ter convulsões, está activo e come bem, 2 anos após o dx de DM.

Anexo 12 - Alterações presentes no hemograma, bioquímicas, urianálise, ecografia abdominal e outros exames complementares, na amostra de felídeos (n=12), aquando do diagnóstico de DM.

Felídeos	Alterações no hemograma e/ou esfregaço sanguíneo	Alterações nas análises bioquímicas	Alterações na urianálise	Alterações ecográficas	Outros exames complementares
1 - "Alf"	Normal	Hiperglicémia Aumento da ALT, AST e GGT Bilirrubinémia Hipoclorémia, hipocalémia e hiponatrémia	Glicosúria e cetonúria Proteinúria e bilirrubinúria.		FIV/FeLV negativo
2 - "Aninhas"	Leucograma inflamatório (desvio à esquerda). Trombocitopénia (mas com presença de agregados plaquetários na amostra).	Hiperglicémia Aumento da ALT e FAS Bilirrubinémia Hipoclorémia, hipocalémia e hiponatrémia	Glicosúria e cetonúria. Bilirrubinúria.	Hepatomegália com heterogenicidade marcada do parênquima. Ductos biliares distendidos e tortuosos.	
3 - "Artur"		Hiperglicémia	Glicosúria e cetonúria		
4 - "Blanche"	Leucocitose, com neutrofilia e monocitose. Trombocitopénia.	Hiperglicémia Hiperproteinémia e aumento da BUN. Aumento da ALT e FAS	Glicosúria, proteinúria e hematória.		
5 - "Fox"	Leucocitose, com neutrofilia, linfocitose e monocitose.	Hiperglicémia	Glicosúria		FIV/FeLV negativo
6 - "Gaspar"	Normal	Hiperglicémia Aumento da ALT	Glicosúria Leucocitúria	Aumento difuso da ecogenicidade hepática e hepatomegália.	T4 Total normal (1,2µg/dL)
7 - "Kafka"	Normal	Hiperglicémia	Glicosúria	Fígado hiperecogénico. Ligeiro espessamento das paredes intestinais. Quistos renais bilaterais, pequenos de tamanho variável.	
8 - "Milk"	Anemia normocítica e normocrómica (não regenerativa). Trombocitopénia (mas com presença de agregados plaquetários na amostra).	Hiperglicémia Azotémia renal. Hipoclorémia, hipocalémia e hiponatrémia	Glicosúria e cetonúria Proteinúria	Aumento da ecogenicidade hepática. Rim direito com tamanho significativamente inferior ao rim esquerdo e alterações na ecotextura de ambos os rins.	
9 - "Pantufa"	Normal	Hiperglicémia Aumento da ALT	Glicosúria e hematória.	Ligeira hepatomegália e aumento da ecogenicidade hepática. Ligeiro aumento da ecogenicidade pancreática.	

Anexo 12 - Alterações presentes no hemograma, bioquímicas, urianálise, ecografia abdominal e outros exames complementares, na amostra de felídeos (n=12), aquando do diagnóstico de DM (continuação).

Felídeos	Alterações no hemograma e/ou esfregaço sanguíneo	Alterações nas análises bioquímicas	Alterações na urianálise	Alterações ecográficas	Outros exames complementares
10 - “Riquinho”	Normal	Hiperglicémia Aumento da FAS	Glicosúria		Fósforo inorgânico – normal. Sorologia Ac-Haemobartenella – positivo.
11 - “Romeu”		Hiperglicémia	Glicosúria e proteinúria		
12 - “Tareco”	Normal	Hiperglicémia Aumento da ALT	Glicosúria e cetonúria Proteinúria e hematúria Leucocitúria	Parênquima hepático hiperecogénico e bordos hepáticos arredondados.	

Anexo 13 - Resultados dos hemogramas da amostra de felídeos (n=12), aquando do diagnóstico de DM.

F	GV (10 ¹² /L) (4,0-9,0)	Ht (%) (24-45)	Hg (g/dL) (9,5-15,0)	VCM (fL) (35,5-55)	HCM (pg) (16-24)	CHCM (g/dL) (28-40)	RDW (%) (10-14)	Leucócitos (10 ⁹ /L) (5,0-18,0)	Neutrófilos (10 ⁹ /L) (3,0-13,0)	Linfócitos (10 ⁹ /L) (1,2-9,0)	Monócitos (10 ⁹ /L) (0-0,7)	Plaquetas (10 ⁹ /L) (120-500)
1	7,48	34,5	11,3	46,6	16	32,6	-	15,18	12,93	1,2	0,1	120
2	8,26	45,0	14,5	55,0	17,5	31,8	-	20,94	15,21	1,60	0,13	77
3												
4	6,37	34,3	11	53,9	17,2	32	-	30,85	25,64	4,04	1,17	31
5	6,13	26,9	9,6	43,9	15,5	28,6	-	44,39	19,9	21,6	2,4	125
6	8,2	41,3	13,3	50,4	16,2	32,2	13,9	17,29	10,0	7,5	0,7	120
7	8,87	42,6	13,5	45,0	16,9	31,6	11,6	12,49	8,84	2,97	0,68	360
8	3,6	22,5	8,9	38,1	18,4	29,6	12,2	15,64	8,52	2,1	0,2	100
9	8,44	39,5	13,4	41,6	19,5	31,4	11,5	15,50	12,62	3,4	0,5	125
10	9,0	43,1	14,6	46,7	16,2	33,4	14,0	11,9	7,7	2,7	0,4	189
11												
12	8,38	42,6	14,6	39,5	14,5	34,2	-	8,38	12,7	2,5	0,7	192

Anexo 14 - Resultados das análises bioquímicas plasmáticas da amostra de felídeos (n=12), aquando do diagnóstico de DM.

F	Glu (mg/dL) (70-110)	BUN (mg/dL) (9-30)	Creat (mg/dL) (0,8-1,8)	Colest (mg/dL) (95-130)	Trigl. (mg/dL) (21-155)	PT (g/dL) (5,8-8,4)	Alb (g/dL) (2,0-4,0)	Glob (g/dL) (1,5-5,0)	Bil T (mg/dL) (0,1-0,5)	GPT (ALT) (U/L) (<72)	GOT (AST) (U/L) (<60)	FAS (U/L) (32-155)	GGT (U/L) (<10)	Cl (mmol/L) (112-129)	K (mmol/L) (3,5-5,8)	Na (mmol/L) (150-165)	Ca (mg/dL) (9,0-11,6)
1	425	45	0,9	-	-	-	-	-	3,3	148	144	76	15	99	2,6	142	-
2	505	19,5	0,7	-	-	-	-	-	8,8	504	-	997	-	90	2,4	141	-
3	334	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	400	40,5	0,6	-	-	10,5	-	-	-	78	-	172	-	-	-	-	-
5	470	26,2	1,0	-	-	-	-	-	-	36	52	150	-	-	-	-	-
6	494	15	0,7	-	-	-	-	-	0,4	82	-	-	10	-	-	-	-
7	338	14,5	0,6	-	-	-	-	-	-	53	-	118	-	-	-	-	-
8	505	58,2	2,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98	2,6	144	-
9	333	29,8	0,8	-	-	8,1	3,8	-	0,3	273	49	122	-	-	-	-	-
10	579	44	1,1	-	-	7,4	-	-	-	-	-	415	-	-	-	-	-
11	381																
12	400	9,5	1,5	-	-	-	-	-	4,1	518	-	118	-	-	-	-	-

Anexo 15 - Resultados das urianálises tipo 2 e uroculturas da amostra felídeos (n=12), aquando do diagnóstico de DM.

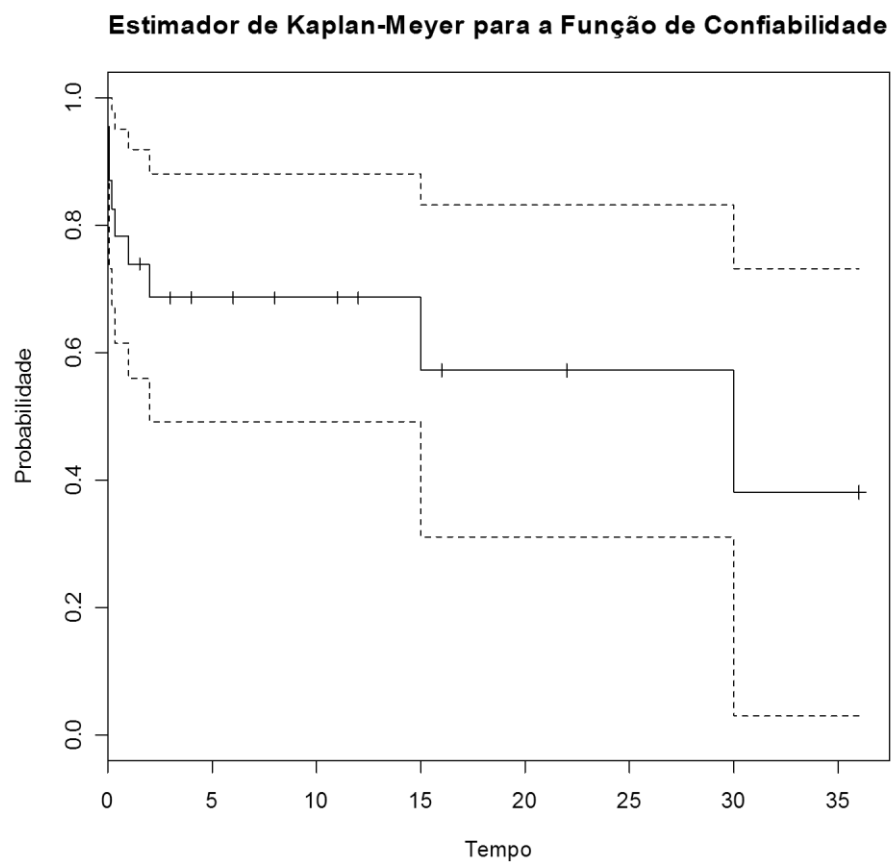
F	DUE (1,025-1,060)	Côr	Turbidez	pH (5-7)	LEU	NIT	PRO	GLU	KET	BIL	BL	Exame sedimento	Urocultura
1	1,030	Amarela	Turva	6	-	-	++	++++	+++	+++	++	Raras células de epitélio escamoso e de transição. Raros leucócitos e eritrócitos.	
2	1,040	Amarela	Turva	5,5	-	-	+	+++	+++	+++	-	Inativo	
3	1,045	Amarela	Límpida	6	-	-	-	+++	-	-	-	Inativo	
4	1,034	Amarela	Límpida	6	-	-	++	+++	++	-	++	Inativo	
5	1,032	Amarela	Límpida	5	-	-	-	+++	-	-	+	Observaram-se apenas células de descamação.	
6	1,050	Amarela	Límpida	6	+++	-	-	+++	-	-	-	Sem alterações	
7	1,030	Amarela	Límpida	6	-	-	-	+++	-	-	-	Leucocitúria (falso positivo)	
8	1,012	Amarela	Turva	6	-	-	+++	++++	+++	-	-	Inativo	Negativa
9	1,040	Amarela	Límpida	6,5	-	-	-	++++	-	-	+	Cilindros celulares granulados e cêreos.	
10	1,030	Amarela	Límpida	5	-	-	+	+++	-	-	-	Inativo	Negativa
11	1,040	Amarela	Límpida	6	-	-	+++	+++	-	-	-	Inativo	
12	1,030	Vermelha	Turva	6	++	-	+++	+++	++	++	+	Hematúria, piúria, bacteriúria. Lipúria	<i>Escherichia coli</i> 10 ⁴ UFC/mL.

Anexo 16 - Análise de sobrevivência para a espécie canídea (n=23), com DM.

Tempo (em meses)	Evento (morte)
0,03	1
0,2	1
1	0
36	0
30	0
1	1
22	0
11	0
0,07	1
4	0
3	0
16	0
1	0
4	0
6	0
2	1
0,33	1
0,001	1
30	1
8	0
15	1
12	0
1,5	0

Tempo	Número de falhas	Quantidade em risco	Confiabilidade	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
0,001	1	23	0,95652	0,0425226	0,873179018	1
0,03	1	22	0,91304	0,0587534	0,79788896	1
0,07	1	21	0,86957	0,0702237	0,731929243	1
0,2	1	20	0,82609	0,0790342	0,671182778	0,980991135
0,33	1	19	0,78261	0,0860061	0,614039742	0,95117765
1	1	18	0,73913	0,0915605	0,55967508	0,91858579
2	1	14	0,68634	0,0990793	0,492143555	0,880527252
15	1	6	0,57195	0,1331211	0,311033529	0,832858811
30	1	3	0,3813	0,1791854	0,030100578	0,732494315

Anexo 16 - Análise de sobrevivência para a espécie canídea (n=23), com DM
(continuação).



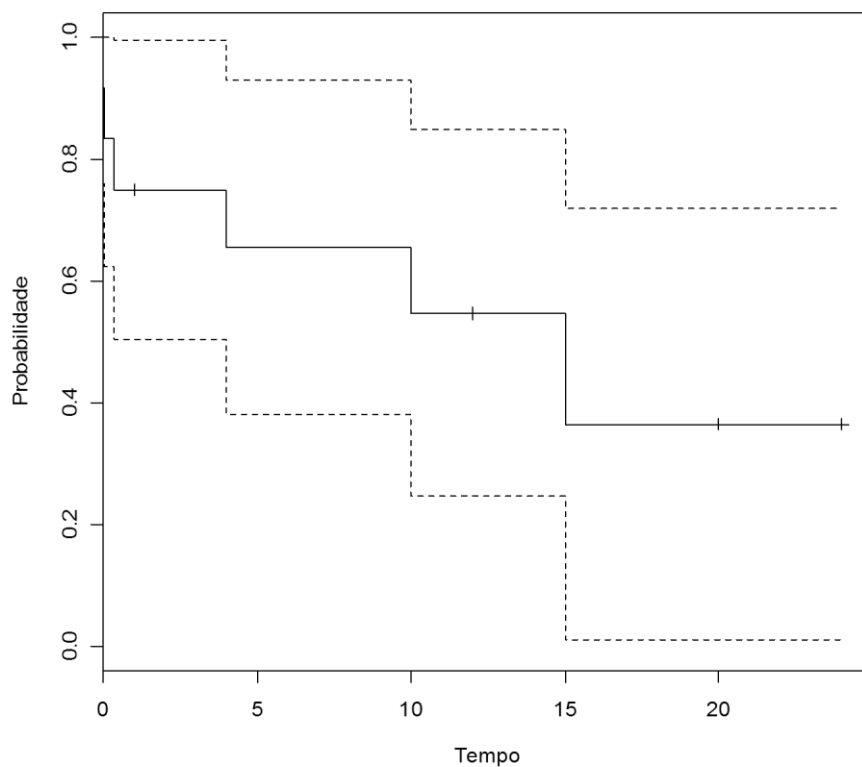
Legenda: — curva de sobrevivência; + censurado; ---- Intervalo de Confiança.

Anexo 17 - Análise de sobrevivência para a espécie felídea (n=12), com DM.

Tempo (em meses)	Morte
0,03	1
0,001	1
12	0
4	0
1	0
12	0
4	1
0,33	1
10	1
20	0
15	1
24	0

Tempo	Número de falhas	Quantidade em risco	Confiabilidade	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
0,001	1	12	0,916666667	0,0797856	0,7602898	1
0,03	1	11	0,833333333	0,1075829	0,6224748	1
0,33	1	10	0,75	0,125	0,5050045	0,994995
4	1	8	0,65625	0,1401903	0,3814821	0,931018
10	1	6	0,546875	0,1536789	0,2456698	0,84808
15	1	3	0,364583333	0,1806932	0,0104311	0,718736

Estimador de Kaplan-Meier para a Função de Confiabilidade



Legenda: — curva de sobrevivência; + censurado; ---- Intervalo de Confiança.

Anexo 18 - Comparação entre as curvas de sobrevivência das espécies canídea e felídea, através do teste Log-Rank.

DADOS DO PROCESSO

	<i>N</i>	<i>Observado</i>	<i>Esperado</i>	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
grupos=C	23	9	10,1098421	0,12183667	0,400988981
grupos=F	12	6	4,890157895	0,251883379	0,400988981

<i>Informação</i>	<i>Valor numérico</i>
Qui-quadrada	0,400988981
Graus de Liberdade	1
P-valor	0,526578947

IC=95%

$p=0,5266 > 0,05$, logo não há diferença estatisticamente significativa entre as espécies canídea (C) e felídea (F).

Anexo 19 - Relatório da análise histopatológica de um segmento de pâncreas do canídeo 6 “Bolinhas” (Laboratório de Histopatologia e Anatomia Patológica, da UTAD).

Exame macroscópico:

O material recebido consta de:

Segmento de pâncreas com 10 cm de extensão.

Exame microscópico:

Pâncreas com desorganização arquitetural relacionada com a proliferação neoplásica de células grandes, núcleo vesiculoso e citoplasma pálido e vacuolizado, que esboça ácinos.

Amplas áreas de necrose e abcedação.

Resultado:

Adenocarcinoma pancreático.